

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg



# Power-Doppler-Sonographie in der Beurteilung von residualen Lymphknotenvergrößerungen nach Therapie bei Patienten mit malignen Lymphomen und soliden Tumoren

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Thomas Mai**

aus Schwalmstadt

Marburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 10.12.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Christian Görg

Korreferent: PD Dr. M. Kalinowski

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1 Einleitung .....	1
2 Grundlagen .....	2
2.1 Anatomie der Lymphknoten.....	2
2.2 Untersuchung der Lymphknoten .....	3
2.2.1 Palpation.....	3
2.2.2 Ultraschall .....	3
2.2.2.1 B-Mode-Sonographie.....	3
A) Die Lymphknotengröße.....	3
B) Die Lymphknotenform .....	4
C) Die Lymphknotenechogenität .....	4
D) Das Hiluszeichen.....	5
2.2.2.2 Farbkodierte Dopplersonographie .....	6
2.2.2.3 Power-Doppler-Sonographie.....	7
2.2.2.4 Kontrastmittelsonographie .....	8
2.2.2.5 Vaskularisation in der FDS .....	8
2.2.2.6 Vaskularisationsmuster in der FDS .....	9
2.2.2.7 Perfusionsindices .....	11
2.2.3 Computertomographie .....	12
2.2.4 Magnetresonanztomographie .....	12
2.2.5 Positronen-Emissions-Tomographie.....	14
3 Patienten, Material & Methoden.....	18
3.1 Sonographische Bilddokumentation .....	18
3.2 Einschlusskriterien.....	18
3.3 Ausschlussfälle .....	19
3.4 Patienten .....	19
3.5 Subgruppen der Malignome .....	19
3.6 Einzelkriterien .....	21
3.6.1 B-Bild.....	21
3.6.2 Power-Doppler-Sonographie.....	21
3.7 Diagnosesicherung und Nachbeobachtung .....	22
3.8 Statistische Auswertung .....	24

4 Ergebnisse.....	25
4.1 Sonographische Daten.....	25
4.2 Diagnosen und Diagnosesicherung.....	26
4.2.1 Diagnosen.....	26
4.2.2 Diagnosesicherung.....	30
4.3 Follow-up .....	30
4.4 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der klinischen Beurteilung nach Therapieende .....	31
4.5 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der LK-Größe.....	33
4.5.1 Studienteilnehmer mit kleinerem LK (Maximaldurchmesser < 2 cm) .....	34
4.5.2 Studienteilnehmer mit größerem LK (Maximaldurchmesser $\geq$ 2 cm).....	34
4.6 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der LK-Form.....	35
4.6.1 Studienteilnehmer mit ovalem LK (Solbiati-Index $\geq$ 2) .....	36
4.6.2 Studienteilnehmer mit rundlichem LK (Solbiati-Index < 2) .....	36
4.7 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich des Hiluszeichens.....	37
4.7.1 Studienteilnehmer mit Hiluszeichen des Lymphknotens im B-Bild .....	38
4.7.2 Studienteilnehmer ohne Hiluszeichen des LK im B-Bild .....	38
4.8 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der LK-Vaskularisation .....	38
4.8.1 Fluss ja/nein.....	38
4.8.1.1 Keine Flusssignale nachweisbar .....	39
4.8.1.2 Flusssignale nachweisbar .....	40
4.8.2 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der Vaskularisationsmorphologie ..	40
4.8.2.1 Fehlende Vaskularisation .....	40
4.8.2.2 Hiläres/Zentrales Vaskularisationsmuster.....	40
4.8.2.3 Vereinzelte Vaskularisation .....	41
4.8.2.4 Hypervaskularisation .....	41
4.8.3 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich zwei verschiedener Vaskularisationsmöglichkeiten .....	42
4.8.3.1 „Eher benignes“ Vaskularisationsmuster.....	44
4.8.3.2 „Eher malignes“ Vaskularisationsmuster.....	44
4.9 Subgruppenanalyse .....	44
4.9.1 Hodgkin Lymphome .....	44
4.9.2 Indolente Non-Hodgkin-Lymphome .....	49
4.9.3 Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome.....	52

4.9.4 Solide Tumoren .....	55
5 Diskussion .....	59
5.1 Lymphknotengröße .....	59
5.2 Lymphknotenform .....	60
5.3 Hiluszeichen .....	61
5.4 Vaskularisation .....	62
5.5 Konsequenzen der Ergebnisse .....	63
6 Zusammenfassung .....	65
Literaturverzeichnis .....	V
8 Anhang .....	XXI
8.1 Lebenslauf .....	XXI
8.2 Akademische Lehrer .....	XXII
8.3 Danksagung .....	XXIII
8.4 Ehrenwörtliche Erklärung .....	XXIV

## Abkürzungsverzeichnis

CEUS	contrast-enhanced ultrasound
CHOP	Chemotherapie-Schema zur Behandlung von malignen Lymphomen. Es umfasst folgende Arzneistoffe: <b>C</b> yclophosphamid, <b>H</b> ydroxydaunorubicin (Doxorubicin), <b>V</b> incristin ( <b>O</b> ncovin®), <b>P</b> rednisolon
CLL	chronische lymphatische Leukämie
Cm	Zentimeter
CR	komplette Remission
CRr	komplette Remission mit residuellen Veränderungen
CT	Computertomographie
DS	Durchschnitt
FDG-PET	Positronen-Emissions-Tomographie mit 18-Fluordeoxyglukose
FDS	farbkodierte Dopplersonographie
HE	Hämatoxylin-Eosin
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
Mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NC	no change
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Pat.	Patient
PDS	Power-Doppler-Sonographie
PI	Pulsatilitätsindex
PR	partielle Remission
RI	Resistance-Index
US	Ultraschall
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

Residuale Lymphknotenvergrößerungen nach Radio- und/oder Chemotherapie werden bei bis zu 85% der Patienten mit Hodgkin Lymphom, die auf die Therapie ansprechen, gefunden (RANKIN 1999). Im Falle der Non-Hodgkin-Lymphome sind es 40 % (RANKIN 1999). Insgesamt erkrankten nur 18 % dieser Patienten an einem Rezidiv (FRONT 1995).

Die vergrößerten residualen Lymphknoten können prinzipiell vitale Tumorzellen enthalten, aber auch aus posttherapeutischem Narbengewebe bzw. Nekrose bestehen (CANELLOS 1988).

Eine Entscheidung zwischen der Fortführung einer Behandlung im Falle von vitalem Tumorrestgewebe oder dem Absehen von weiteren therapeutischen Maßnahmen im Falle von Fibrose oder Nekrose ist in jedem Fall zu treffen.

In der Differentialdiagnostik von Lymphknotenvergrößerungen konnte die Sonographie bereits Ansätze hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung liefern (VASSALLO 1992). Die B-Bild-Sonographie wurde hierbei in den letzten Jahren durch die farbkodierte Dopplersonographie ergänzt und konnte dadurch eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit erzielen (TSCHAMMLER 1991 und 1996, STEINKAMP 1994). Die seit 1993 im klinischen Gebrauch eingesetzte Power-Doppler-Sonographie soll in der Lage sein, Perfusionsverhältnisse noch genauer zu erfassen (RUBIN 1994, BUDE 1996).

Die vorliegende Arbeit soll den prognostischen Stellenwert der Power-Doppler-Sonographie in der Beurteilung von residualen LK-Vergrößerungen bei malignen Lymphomen und soliden Tumoren untersuchen.

Des Weiteren soll die prognostische Wertigkeit von Größe (Maximaldurchmesser), Form (Solbiati-Index) und vorhandenem echogenen Hiluszeichen bei Patienten mit residual vergrößerten LK in der B-Bild-Sonographie hinsichtlich des Erleidens eines Rezidivs untersucht werden.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Anatomie der Lymphknoten

Lymphknoten sind periphere lymphatische Organe, die in den Verlauf von Lymphgefäßen eingeschaltet sind. Ihr Maximaldurchmesser beträgt 2-25 mm und sie weisen normalerweise eine ellipsoide Form auf. Die Kapsel (1) und das Stroma bestehen hauptsächlich aus Fibroblasten, also fixen Bindegewebszellen. Die von der Bindegewebskapsel in das Zentrum einstrahlenden Trabekel (2) gliedern den LK radiär. In den Trabekeln verlaufen Äste von Blutgefäßen, die am Hilum, einer konkaven Einbuchtung, in den LK eintreten. Gleichzeitig verlässt am Hilum das Vas efferens (3) mit der Lymphe den LK. Die zuführenden Lymphgefäße, Vasa afferentia, durchbrechen an der Konvexseite die Kapsel. Die Lymphe passiert auf dem Weg zum Vas efferens den Rand-(4), Rinden- und Marksinus. 1 % der Lymphe verlässt die Sinus und passiert die Sekundärfollikel (5) und/oder die parakortikale Lymphozytenansammlung. Das darin enthaltene Antigen reicht für die Aktivierung der B- und T-Lymphozyten aus.

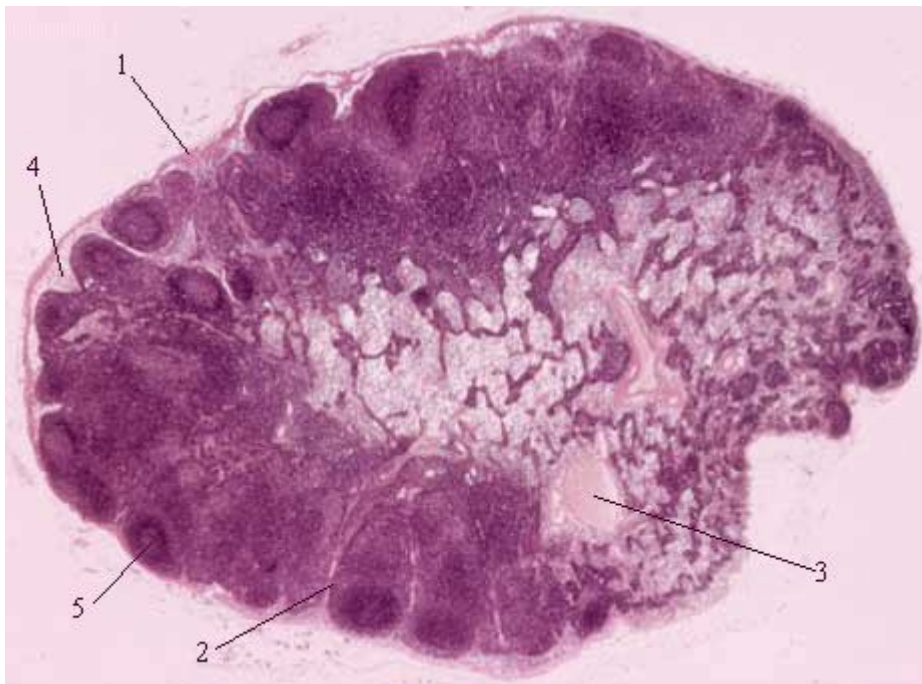


Abb. 1: Histologie eines Lymphknotens in HE-Färbung

1: Kapsel, 2: Trabekel, 3: Vas efferens, 4: Randsinus, 5: Lymphfollikel

© Departement de Médecine, Division d'Histologie de l'Université de Fribourg,  
Pérolles, CH-1705 Fribourg, Suisse (2005)



## **2.2 Untersuchung der Lymphknoten**

### **2.2.1 Palpation**

Peripher gelegene LK sind in der klinischen Untersuchung durch Palpation – abhängig vom Untersucher – ab einer Größe von 1,0 bis 1,5 cm erkennbar. Die Beurteilung von vergrößerten LK erfolgt nach den folgenden sieben Gesichtspunkten: Lokalisation, Größe, Mobilität, Anzahl, Konsistenz und Schmerzhaftigkeit.

### **2.2.2 Ultraschall**

#### *2.2.2.1 B-Mode-Sonographie*

In der B-Mode-Sonographie werden die reflektierten Ultraschallimpulse entsprechend ihrer Intensität in unterschiedlich hellen Bildpunkten auf dem Monitor dargestellt („Brightness“-Modulation = B-Mode). Das abgetastete Untersuchungsfeld wird bei diesem Verfahren zweidimensional wiedergegeben. Somit lassen sich Abbilder anatomischer Strukturen erzeugen.

#### *A) Die Lymphknotengröße*

Das wichtigste Kriterium in der Analyse pathologischer LK stellt, unter Berücksichtigung der Lokalisation, der LK-Längsdurchmesser dar. Bei einer sonographischen Nachweisgrenze von minimal 2-3 mm bei peripheren LK, gelten im Zervikalbereich Längsdurchmesser von mehr als 10 mm, mit einer Streubreite von 5-15 mm als pathologisch. Histologisch kontrollierte Studien konnten dem Dignitätskriterium Längsdurchmesser 78-100 % Sensitivität, 36-92 % Spezifität und 60-92 % Treffsicherheit zuweisen (DELORME 1993, DEWES 1996, EICHHORN 1987, MENDE 1995, MENDE 1996, STEINKAMP 1993, TSCHAMMLER 1991). Es ist zu beachten, dass gerade submandibulär und im Kieferwinkel gelegene LK häufig infektbedingt sind und daher der untere Grenzwert das Risiko einer falsch positiven Befundung mit sich trägt. Bei einem Wert von 15 mm steigt hingegen die Rate falsch negativer Befunde.

Als Obergrenze der Norm des Längsdurchmessers sind, auf der Basis von CT-Untersuchungen, paraaortal 8-12 mm, mesenterial 10-15 mm und inguinal 13-18 mm anzusehen (PETERS 1985). Generell sind abdominelle LK ab 15 mm als pathologisch einzustufen. Es ist jedoch zu beachten, dass gerade beim Morbus Hodgkin bereits unterhalb 14 mm in 75 % ein Befall anzunehmen ist (KOK 1993, NEUMANN 1984).

### *B) Die Lymphknotenform*

Anhand von Längs- und Querdurchmesser kann der Länge-/Breite-Quotient (Solbiati-Index) errechnet werden. Bei LK-Metastasen und malignen Lymphomen ist der Solbiati-Index meist kleiner zwei (eher runde bzw. kugelige Form des LK). Reaktiv oder entzündlich vergrößerte LK weisen eine eher ovale (länglich-elliptoide) Form mit einem Index größer zwei auf (SOLBIATI 1992, STEINKAMP 1993, AHUJA 2003, VASSALLO 1992, VASSALLO 1993). Eine Erklärung dafür ist, dass eine LK-Vergrößerung durch einen infiltrierenden Tumor nicht in allen Teilen des LK gleichmäßig abläuft. Dieser Vorgang kann die normalerweise ovale in eine runde Form verändern.

Studien, die diesen Parameter in der Diagnostik von vergrößerten Hals-LK einführten, berichten über Steigerungen der Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit auf bis zu 96 %. Schwierigkeiten stellt die Abgrenzung zu tuberkulösen und mit Sarkoidose befallenen LK, welche häufig auch eine kugelige Form aufweisen, dar. Auch eine Unterscheidung zwischen malignen Lymphomen und Metastasen solider Tumoren ist problematisch, da gerade Lymphome in bis zu 20 % der Fälle einen Quotienten größer als zwei aufweisen (AHUJA 1996, DEWES 1996, MENDE 1997, STEINKAMP 1993, STEINKAMP 1994).

Die aktuelle Literatur befasst sich hierbei lediglich mit sonographierten LK vor der histologischen Diagnosestellung. Ob die Form des LK bei vorhandenen residuellen Veränderungen nach Therapieende eine Rolle hinsichtlich der Dignität spielt, ist bisher nicht untersucht worden.

### *C) Die Lymphknotenechogenität*

LK-Metastasen solider Tumoren zeigen sich im B-Bild gewöhnlich inhomogen echoarm, verglichen mit angrenzenden Muskeln (AHUJA 1997, YING 1998).

Befallene LK bei malignen Lymphomen wiesen in früheren Studien im Ultraschallbild häufig ein pseudozystisches Erscheinungsbild auf. D. h. sie wurden als echoarme bis echofreie Struktur mit dorsaler Schallverstärkung beschrieben (BRUNETON 1987, AHUJA 1996). Mit dem Einsatz verbesserter Ultraschalltransducer und der hochauflösenden Sonographie zeigen maligne Lymphome in ihrer Echostruktur häufig kleinknotige, septenartige Schallmuster. Die pseudozystische Erscheinung wird dadurch heute seltener gesehen (AHUJA 2001). Durch das Fehlen eines echoreichen Hilus stellen sich maligne Lymphome jedoch meist ausgeprägt echoarm dar (TSCHAMMLER 1995). Echodichte Veränderungen sind selten, schließen aber ein malignes Lymphom nicht aus (DELORME 1993).

Das Ansprechen auf eine Chemo- und/oder Strahlentherapie geht, nach den Erfahrungen von MENDE (1995) und DEWES (1996), häufig mit einer Zunahme von Echogenität und Homogenität als Hinweis auf Umbauprozesse mit Fibrosierung einher. BROCKMANN (1985) konnte zeigen, dass, im Falle einer erfolgreichen Lymphomtherapie, ein vorhandener echoarmer Herd schon ab dem dritten Tag nach Therapiebeginn beginnt, reflexreicher zu werden und sich sonographisch in den umgebenden Binde- und Fettgewebsstrukturen völlig verlieren kann.

#### *D) Das Hiluszeichen*

Das Vorhandensein eines echogenen Hilus in der LK-Sonographie wird gewöhnlich als Benignitätszeichen gewertet. Frühere Studien konnten zeigen, dass Lymphome in 72-73 %, LK-Metastasen in 69-95 % und tuberkulöse LK in 76-86 % der Fälle kein Hiluszeichen aufweisen. Im Gegensatz dazu konnte in 75-100 % aller benignen LK ein Hiluszeichen detektiert werden (AHUJA 1997, AHUJA 1995, YING 1996, YING 1998).

Außerdem ist eine exzentrische Verbreiterung der Rinde, als Zeichen fokaler intranodaler Tumorerkrankung, ein wertvolles sonographisches Zeichen, um maligne LK zu identifizieren (eccentric widening; vgl. Abb. 2, VASALLO 1992). VASALLO konnte in einer Studie mit 94 untersuchten LK zeigen, dass eine exzentrische Verbreiterung der Rinde nur bei maligne befallenen LK vorkommt (n=19).

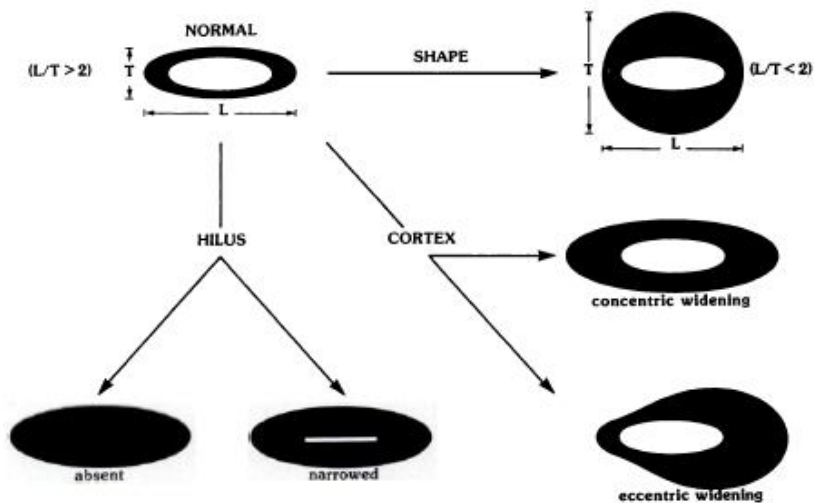


Abb. 2: Sonomorphologie peripherer Lymphknoten (nach VASSALLO 1992)

Tab. 1: Zusammenfassung LK-Beurteilung im B-Mode-Ultraschall:

Kriterium	„eher maligne“	„eher benigne“
Längsdurchmesser	> 1 cm	< 1 cm
Form	rund - kugelig	oval - ellipsoid
Echogenität	diffus echoarm	isoechogen - echoreich
Hiluszeichen	nicht vorhanden	vorhanden
Sonstiges	exzentrische Rindenverbreiterung	

#### 2.2.2.2 Farbkodierte Dopplersonographie

Die Grundlage der FDS bildet der von Christian Johann Doppler 1842 entdeckte Doppler-Effekt. Der Wissenschaftler fand heraus, dass bewegte Objekte Schallwellen, die auf sie treffen, mit einer veränderten Frequenz zurückwerfen. Die Frequenzänderung ist von der Richtung und Geschwindigkeit der Objekte abhängig. Daher lassen sich mittels des Frequenzunterschiedes per Doppler-Sonographie Flussgeschwindigkeiten in Gefäßen messen. Das morphologische Korrelat der „Objekte“ sind in diesem Fall die korpuskulären Bestandteile des Blutes, also im Wesentlichen die Erythrozyten.

Es gilt folgende Formel für die Strömungsgeschwindigkeit:

$$v = c/2 \times f_D/f_0 \times 1/\cos\Theta$$

$v$  = Strömungsgeschwindigkeit des Blutes

$f_D$  = Doppler-Shiftfrequenz (Differenz zwischen empfangener Frequenz und vom Schallkopf gesendete Frequenz)

$f_0$  = Frequenz der gesendeten Schallwelle

$c$  = Laufgeschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe (1540 m/s)

$\cos\Theta$  = Winkel zwischen Blutstrom und Schallstrahl

Bei der FDS wird dem anatomischen B-Bild die bildhafte Information über Blutströmung in Echtzeit überlagert. Dieses bildgebende Verfahren erlaubt sowohl Aussagen über die Morphologie der Gefäße als auch über Flussgeschwindigkeiten und -richtungen des Blutes. Eine Bewegung zum Schallkopf hin wird mit roten Farben dargestellt, vom Schallkopf weg mit blauen Farben. Je höher die Geschwindigkeit, umso heller die Farbgebung. Bei Positionierung des Schallkopfes in zu geringem Anstellwinkel kann es zur Ableitung falsch niedriger Flussgeschwindigkeiten kommen. Diese Quelle für Messfehler wird als Aliasing bezeichnet.

#### *2.2.2.3 Power-Doppler-Sonographie*

Die Technik der PDS wird seit 1993 klinisch eingesetzt.

In der PDS wird ein Fluss im Gefäß nachgewiesen und als räumliche Verteilung des Flusses dargestellt. Die graphische Auswertung ist also einfach zu lesen. Es kann optisch schnell unterschieden werden zwischen „Fluss“ und „keinem Fluss“. Durch die Integration von Amplitudenprodukten über die Dopplerfrequenzen wird beim Power-Doppler die Summe der Fläche unter der entstandenen Glockenkurve ausgegeben. Daher können Flussgeschwindigkeiten und -richtungen nicht abgeleitet werden. Damit stellen diese Parameter auch keine Störquellen dar. Je mehr Blut fließt, umso stärker ist das reflektierte Signal und umso heller die Farbdarstellung. Aliasing tritt beim Power-Doppler nicht auf. Die Untersuchungsmethode ist also relativ winkelunabhängig. Dadurch ist die PDS in der Lage, Perfusionsverhältnisse sensitiver und auch bei schwierigeren Untersuchungsbedingungen zu erfassen (RUBIN 1994, BUDE 1996).

#### *2.2.2.4 Kontrastmittelsonographie*

Die neue Technik der kontrastunterstützten Sonographie (CEUS) verstärkt die Echogenität des Blutes und des Gewebes durch die Bildung kapillargängiger Mikrobläschen mit 3-5 µm Durchmesser.

Diese führen unter Beschallung zu größeren Impedanzsprüngen innerhalb des Gefäßlumens, somit zu einer Erhöhung der Signalamplitude und dadurch schließlich zu einer deutlicheren Kontrastierung des Gefäßareals.

#### *2.2.2.5 Vaskularisation in der FDS*

FOLKMAN (1971) stellte die Hypothese auf, dass das Tumorwachstum von der Angiogenese, der Bildung neuer Blutgefäße, abhängig ist. Die Beweise dafür stellte FOLKMAN (1990) in einer Veröffentlichung zusammen:

Bleibt eine Vaskularisierung der Tumore aus, so stagniert ihr Wachstum. Die Ernährung des Tumors erfolgt dann ausschließlich durch Diffusion und der Tumor kann unter diesen Bedingungen maximal einen Durchmesser von 2-3 mm erreichen. Erst wenn dieser avaskuläre Tumor die Ausbildung neuer Blutgefäße induzieren kann, wird sein Wachstum fortgesetzt.

Vor allem schnell proliferierende Tumoren geben nach dem „avaskulären Stadium“ ab einer kritischen Größe von etwa 1 cm<sup>3</sup> in ihre Umgebung einen Angiogenesefaktor ab. Dieser wird als vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) bezeichnet (FOLKMAN 1995, HEITS 1998). Diese Tumorgefäße zeigen eine dünne Gefäßwand, der die Muskelschicht fehlt und die irreguläre Anastomosen ausbilden (STRICKLAND 1959).

Diese stärkere Vaskularisation mit pathologischen Gefäßen in malignen Tumoren ist ein bekanntes und (durch die Angiographie) seit langem genutztes Kriterium für die Dignitätszuweisung und differentialdiagnostische Wertung.

Mittlerweile ist FDS eine etablierte noninvasive Methode, mit der es möglich ist, auch geringe und langsame Blutfließgeschwindigkeiten bis etwa 3 mm/s in terminalen Arteriolen nachzuweisen (HAERTEN 1994).

Experimentelle Studien konnten eine gute Korrelation zwischen der Tumervaskularisation in der Sonographie und den quantifizierten Ergebnissen der Gefäßdarstellung in der Mikroskopie des Tumors nach histologischer Anfärbung zeigen (DONNELLY 2001, FLEISCHER 1999, FLEISCHER 2004).

Die untere Nachweisgrenze für die dopplersonographische Darstellung von Blutgefäßen ist nicht genau bekannt. In der nachstehenden Tabelle sind experimentell ermittelte Werte aufgeführt:

Tab. 2: Minimal darstellbarer Gefäßdurchmesser verschiedener Sonographieverfahren:

<b>Methode</b>	<b>Gefäßgröße</b>	<b>Autor</b>
FDS	max. 140 µm	DELORME 2001
Power-Doppler	ca. 100 µm	FLEISCHER 1999
CEUS	max. 50 µm	FOSTER 2000 BURNS 1994

Die Power-Doppler-Sonographie stellt die Amplitude des Dopplersignals dar. Auf diese Weise stellt sie die intratumorale Vaskularisation und den Fluss v. a. bei kleineren Gefäßen (<100 µm) besser dar als die Methode der frequenzbasierten FDS (BARTOLOZZI 1997, HOSOKI 1997, FLEISCHER 1999).

Die Kontrastmittelsonographie ist in der Darstellung und Charakterisierung der Tumervaskularisation sensitiver als der native Ultraschall im Power-Mode (KIM 1998, BROWN 1998, HOSTEN 1999).

Durch die CEUS steigt die Rate von dargestellten Gefäßen in LK und dadurch wird die Beurteilung des Verteilungsmusters intranodaler Gefäße (z. B. peripher vs. hilär) erleichtert (MORITZ 2000, RICKERT 2000, RUBALTELLI 2004, SCHULTE-ALTEDORNEBURG 2003, YANG 2001).

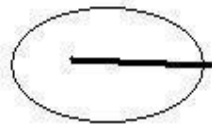
SCHULTE-ALTEDORNEBURG (2003) konnte jedoch zeigen, dass der Vorteil der vermehrten Gefäßdarstellung in der kontrastmittelverstärkten Sonographie die diagnostische Wertigkeit der nativen FDS bzw. der PDS bezüglich der Dignitätsbeurteilung vergrößerter LK nicht verbessert.

#### *2.2.2.6 Vaskularisationsmuster in der FDS*

In früheren Studien wurde z. T. erfolgreich versucht, die in der FDS dargestellten Flusssignale in auffälligen LK hinsichtlich ihrer Dignität in verschiedene Muster einzuteilen. TSCHAMMLER et al. (1998) konnten zeigen, dass, mit Hilfe der Auswertung der intranodalen Angioarchitektur in der FDS, 88 % der untersuchten LK korrekt diagnostiziert werden können. Sie werteten die verschiedenen

Vaskularisationsmuster nach den Mustern in Abb. 3 aus. Bei Vorliegen von mindestens einem Muster der rechten Spalte (5, 6, 7 oder 8) wurde Malignität angenommen.

### reaktive Lymphknoten



1) hiläres / longitudinales Gefäß



2) hiläres / longitudinales Gefäß

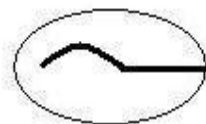


3) hiläres / longitudinales Gefäß mit  
peripheren Ästen  
=> Hypervaskularisation

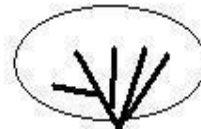


4) kleine Farbpunkte (kurze  
Gefäßsegmente) oder ohne Gefäße  
=> Hypovaskularisation

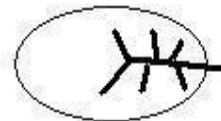
### maligne Lymphknoten



5) Gefäßverdrängung



6) aberrante Gefäße



7) fokale fehlende Gefäße



8) subkapsuläre Gefäße

Abb. 3: Schema der Angioarchitektur von reaktiven und malignen LK (nach TSCHAMMLER 1998).

Anm. zu Bild 6: Von aberranten Gefäßen wird gesprochen, wenn diese einen mindestens 30° großen Winkel mit der Hautoberfläche oder mit der Longitudinalachse des LK bilden.

Weitere Diagnosestudien konnten Beiträge hinsichtlich der Dignitätszuweisung von vergrößerten LK liefern:

Normale und reaktive LK zeigen ein hiläres Vaskularisationsmuster (vgl. Abb. 3, Bild 1) oder weisen keine Flussmuster auf (ADIBELLI 1998, DRAGONI 1999, TSCHAMMLER 1991 und 1998, RAFFAELLI 1996, WU 1998).



Metastatisch befallene LK weisen eine eher periphere Vaskularisation mit subkapsulären Gefäßen (vgl. Abb. 3, Bild 8) oder eine gemischte Vaskularisation mit sowohl peripherem als auch zentralem/hilärem Blutfluss auf (ARIJI 1998, STEINKAMP 1998 und 1999, TSCHAMMLER 1996 und 1998, WU 1998).

Bei malignen Lymphomen ist ein alleiniger peripherer Blutfluss eher selten. Meistens zeigen sie das Bild der gemischten Vaskularisation (STEINKAMP 1998 und 1999, YING 2004).

#### *2.2.2.7 Perfusionsindices*

Da die Bestimmung der Perfusionsintensität und -lokalisierung stark von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängen, wurden Perfusionsindices eingeführt, um die Durchblutung reproduzierbarer und objektiver messen zu können. Diese Indices, welche eine indirekte Aussage über die Gefäßwiderstände ermöglichen, sind winkelunabhängig.

Der Resistanceindex (RI), auch Pourcelot-Index, wird mit folgender Formel berechnet:

$$RI = (v_{\text{max syst}} - v_{\text{min diast}}) / v_{\text{max syst}}$$

Der Pulsatilitätsindex (PI), auch Gosling-Index berechnet sich wie folgt:

$$PI = (v_{\text{max syst}} - v_{\text{min diast}}) / v_m$$

$v_{\text{max syst}}$ : maximale systolische Flussgeschwindigkeit

$v_{\text{min diast}}$ : minimale enddiastolische Flussgeschwindigkeit

$v_m$ : mittlere Flussgeschwindigkeit in einem Herzzyklus

Die Rolle der Perfusionsindices in der Dignitätsbeurteilung von LK ist derzeit noch umstritten.

Einige Studien konnten zeigen, dass hohe RI-Werte ( $>0,8$ ) und PI-Werte ( $>1,5$ ) häufig in metastatischen LK gefunden werden. Niedrigere Werte hingegen werden häufiger in Lymphomen, entzündlichen und reaktiv vergrößerten LK gefunden (BRNIC 2003, CHOI 1995, YING 2004).

Andere Studien konnten keine Signifikanz für diese Indices hinsichtlich der Unterscheidung zwischen benignen und malignen LK zeigen (ADIBELLI 1998, AHUJA 2003, ESEN 2005).

### **2.2.3 Computertomographie**

Die CT ist die rechnergestützte Auswertung einer Vielzahl aus verschiedenen Richtungen aufgenommener Röntgenaufnahmen eines Objektes, um ein dreidimensionales Bild zu erzeugen.

1972 entwickelten der amerikanische Physiker A.M. Cormack und der britische Ingenieur G.N. Hounsfield das Verfahren. Dafür erhielten sie im Jahr 1979 den Nobelpreis für Medizin.

Die CT gilt als Standardverfahren im Staging maligner Lymphome und der meisten Karzinome. In diesen Fällen ist eine CT vom Hals bis zum Becken mit einer intravenösen und oralen Kontrastmittelapplikation erforderlich. Aufgrund der hohen Ortsauflösung der CT wird für das Staging paraaortaler und iliakaler LK eine Sensitivität und Spezifität von 95 % erreicht (MUNKER 1995).

Ein Problem der CT ist die Beurteilung des Behandlungserfolges nach Abschluss der Therapie, da bei vorhandenem Resttumor die Differenzierung zwischen Fibrose und vitalen Tumorzellen nicht möglich ist. Lediglich DUGDALE (1999) konnten Ansätze dafür liefern, dass mit der CT gemessene Perfusionswerte im Verlauf einer erfolgreichen Lymphombehandlung sinken. Trotzdem basiert die Beurteilung des Therapieansprechens in der CT hauptsächlich auf der Größenabnahme der Lymphome. Trotz der limitierten Aussagekraft der CT in der Therapiekontrolle, wird sie in der Nachsorge von Malignomen aufgrund ihrer hohen Reproduzierbarkeit routinemäßig verwandt.

### **2.2.4 Magnetresonanztomographie**

Die MRT ist ein Verfahren, das im Gegensatz zu einer Röntgenuntersuchung nicht mit Röntgenstrahlen, sondern mit Magnetfeldern und Radiowellen arbeitet.

Das technische Prinzip wurde 1946 von Bloch und Purcell unabhängig voneinander entdeckt und bald in Physik und Chemie angewandt. 1952 erhielten die beiden Wissenschaftler den Nobelpreis für ihre Entdeckung. Die Weiterentwicklung zu einer

Technik in der Medizin wurde im Wesentlichen durch Lauterbur und Mansfield im Jahr 1973 vorangetrieben. Dafür bekamen sie 2003 den Nobelpreis für Medizin. Praktisch verfügbar ist das Verfahren seit 1984.

Im Kernspintomographen befindet sich ein sehr starkes Magnetfeld. Dieses zieht die Atome des menschlichen Körpers an, wodurch sie ihre Position verändern. Schaltet man den Magneten wieder aus, so springen die Atome an ihre ursprüngliche Position zurück. Dabei senden die Atome Signale aus, die durch hochempfindliche Antennen gemessen werden können. Die Zeit bis zur Registrierung dieses Signals wird als Relaxationszeit bezeichnet. Man unterscheidet die longitudinale Relaxation (T1-Zeit) und die transversale Relaxation (T2-Zeit). Die Messung der T1- und T2-Zeit wird als Grundlage für die Bilderzeugung genutzt: Je nachdem, welche der beiden Zeiten umgesetzt wird, bezeichnet man diese Bilder als "T1- bzw. T2-gewichtet".

Ein Computer berechnet aus den Signalen ein Schnittbild durch den Körper. Im Gegensatz zur Computertomographie können bei der MRT neben horizontalen Schichtebenen auch noch andere Schnittebenen dargestellt werden, ohne die Lage des Patienten zu verändern.

Insgesamt ist die MRT, bei einer niedrigeren Ortsauflösung im Vergleich zur CT, im Weichteilkontrast deutlich überlegen.

Studien konnten Ansätze dafür liefern, dass die Signalintensität von befallenen LK in der T2-Wichtung während erfolgreicher Therapie maligner Lymphome sinkt (RAHMOUNI 1993). Die Erklärung für diesen Effekt soll in dem hohen Wasseranteil im unbehandelten, aktiven Tumorgewebe liegen. Das führt zu einem Anstieg der Signalintensität in der T2-Wichtung. Im Verlauf der erfolgreichen Therapie nimmt der Anteil an zellulären Bestandteilen und Flüssigkeit ab, während der Anteil an kollagenen Fasern und Fibrose zunimmt (NYMAN 1989). Dadurch kommt es zu einer Abnahme des T2-Signals.

Es wurde versucht, diesen Effekt zur Rezidivdiagnose bzw. zur Therapiebeurteilung bei Restlymphomen zu verwenden. Die Sensitivität für die MRT in der Dignitätsbeurteilung residueller Veränderungen konnte Werte zwischen 45 und 90 % erreichen, die Spezifität lag zwischen 80 und 90 % (GASPARINI 1993, DEVIZZI 1997). Die niedrige Sensitivität soll auf nekrotischen, ödematösen, fibrotischen und entzündlichen Veränderungen basieren. Diese Eigenschaften können zu einem ähnlichen T2-Signal wie ein aktiver Tumor führen.

In der klinischen Anwendung im Staging und Monitoring von Lymphomen hat die MRT daher lediglich Bedeutung für die Beurteilung von Knochenmarks- und ZNS-Beteiligung sowie für spezielle Fragestellungen (RAHMOUNI 2005).

### **2.2.5 Positronen-Emissions-Tomographie**

Bei der PET handelt es sich um eine Funktionsuntersuchung mit verschiedenen Tracern, die mit kurzlebigen Positronenstrahlern markiert sind.

Das am weitesten verbreitete Radiopharmakon für die onkologische Diagnostik ist Fluorodeoxyglukose (FDG, markiert mit Fluor-18) (BIERSACK 1997). Es kann hierbei das biochemische Charakteristikum der erhöhten Glykolyserate in Gegenwart von Sauerstoff in der malignen Zelle ausgenutzt werden. Dieses Phänomen wurde bereits 1930 durch den deutschen Nobelpreisträger Otto Heinrich Warburg beschrieben. Die erhöhte Glykolyserate der Tumorzelle erlaubt den Nachweis eines Tumors durch die erhöhte Aufnahme von FDG („Zuckerhunger“).

Als nuklearmedizinisch-biochemische Methode bereits in den 70er Jahren eingeführt, fand die PET in der Onkologie erst seit Mitte der 90er Jahre nach Erarbeitung von Konsensus-Leitlinien zunehmend Verbreitung (RESKE 2001).

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren basiert die PET nicht auf morphologischen Veränderungen wie Größe, Form oder Anzahl von LK-Veränderungen, sondern kann Aussagen treffen über die Tumorphysiologie und -biologie.

Die PET konzentriert sich vor allem auf die Differenzierung von Tumorgewebe versus benigne Läsionen bzw. posttherapeutisches Narbengewebe, auf die Früh- sowie Rezidivdiagnostik, das Staging von Lymphknoten- sowie Fernmetastasen und auf das Therapiemonitoring.

Das Lymphknotenstaging vieler Krebserkrankungen, wie z. B. der Lymphome (HONG 2003, FRIEDBERG 2003), des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (PIETERMAN 2000, ANTOCH 2003), der Karzinome im HNO-Bereich (KAU 1999) der gynäkologischen Malignome (WILLIAMS 2001, LIN 2003) und des Mammakarzinoms (BARRANGER 2003, EUBANK 2001), kann durch die FDG-PET verbessert werden. Die Sensitivitäten und Spezifitäten hinsichtlich eines korrekten Lymphknotenstagings erreichen in oben genannten Studien Werte von durchschnittlich ca. 90 %.

Trotzdem ist die FDG-PET in der Diagnostik nicht spezifisch für maligne Tumore, da entzündliche und infektiöse Erkrankungen zu falsch positiven Ergebnissen führen können (CASTELLUCI 2005). Ein Grund dafür ist die limitierte anatomische Darstellung einer PET-Untersuchung, welche durch kombinierte PET/CT-Systeme verbessert werden könnte (BREPOELS 2007). Bei diesem Verfahren werden PET und CT in einer Modalität kombiniert angewendet. Dadurch können Tumorfunktionen mit entsprechender anatomischer Lokalisation exakt abgebildet werden.

Hinsichtlich der Therapiebeurteilung von malignen Lymphomen konnte eine Vielzahl an Studien zeigen, dass die FDG-PET den Remissionsstatus effektiver als die CT abschätzen kann (SPAEPEN 2001, JERUSALEM 1999, NAUMANN 2001, ZINZANI 2004, MIKHAEEL 2000).

JERUSALEM et al. fassten in einem Review von 2005 die Ergebnisse von 17 Studien bezüglich der FDG-PET in der Therapiebeurteilung bei malignen Lymphomen nach (Radio-/) Chemotherapie zusammen.

Insgesamt flossen die Resultate von 174 Patienten mit Hodgkin Lymphom und 183 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom in die Analyse ein. Die PET erreichte insgesamt eine Sensitivität von 79 % (43-100 %), eine Spezifität von 94 % (77-100 %), einen positiven prädiktiven Wert 82 % (56-100 %) und einen negativen prädiktiven Wert von 93 % (83-100 %). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass die PET derzeit das sensitivste als auch die spezifischste bildgebende Verfahren in der Therapiebeurteilung bei malignen Lymphomen ist (JERUSALEM 2005). Durch die Kombination der PET mit der Computertomographie soll durch eine genauere Abbildung der anatomischen Verhältnisse die Dignitätsbeurteilung residualer LK-Vergrößerungen weiter verbessert werden. FREUDENBERG et al. (2004) konnten in einer Restaging-Untersuchung bei 27 Patienten mit malignem Lymphom eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 100 % für die korrekte Beurteilung nachweisen. Außerdem kam es durch das kombinierte Verfahren in einem Viertel der Fälle zu einem Up- bzw. Downstaging im Vergleich zur alleinigen Computertomographie.

Tab. 3: Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener Untersuchungsmethoden zum Staging von malignen Lymphomen und Karzinomen bzw. zur Diagnostik vergrößerter Lymphknoten

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Bemerkung</b>	<b>Referenz</b>
B-Bild Ultraschall (Längsdurchmesser)	78-100 %	36-92 %	Korrekte Diagnose bei cervicaler Lymphadenopathie, 7 Studien	DELORME 1993, DEWES 1996, EICHHORN 1987, MENDE 1995, STEINKAMP 1993, TSCHAMMLER 1991
FDS	94-96 %	77-95 %	Korrekte Diagnose von 227 Pat. mit cervicaler LK-Vergrößerung	TSCHAMMLER 1998, TSCHAMMLER und HAHN 1998
PDS	78-96 %	76-98 %	Korrekte Diagnose bei cervicaler Lymphadenopathie aus insgesamt 4 Studien	TSCHAMMLER 1996, ARIJI 1998, SATO 1998, WU 1998
CEUS	92 %	50 %	Korrekte Diagnose bei 32 Pat. mit vergrößerten peripheren Lymphknoten	Schulte-Altdorneburg 2001
CT	~95 %	~95 %	Korrektes Staging von 100 Pat. mit Hodgkin Lymphom	MUNKER 1995
MRT	82 %	40 %	Korrektes Staging von 213 Pat. mit LK-Metastasen bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich	CURTIN 1998
FDG-PET	~90 %	~90 %	Korrektes Staging von Pat. mit Lymphomen, Mammakarzinom, NSCLC, HNO-Tumoren und gynäkologischen Tumoren aus insgesamt 7 Studien	HONG 2003, FRIEDBERG 2003, PIETERMAN 2000, ANTOCH 2003, KAU 1999, WILLIAMS 2001, LIN 2003, BARRANGER 2003, EUBANK 2001
FDG-PET/CT	94 %	100 %	Korrektes Staging von 60 Pat. mit malignem Lymphom	SCHÄFER 2004

Tab. 4: Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener Untersuchungsmethoden zur Therapiebeurteilung (Restaging) von residualen LK-Vergrößerungen bei malignen Lymphomen und Karzinomen

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Bemerkung</b>	<b>Referenz</b>
B-Bild Ultraschall				Keine Studien
FDS				Keine Studien
PDS				Keine Studien
CEUS				Keine Studien
CT	78 %	54 %	Korrektes Restaging von 27 Pat. mit malignem Lymphom	FREUDENBERG 2004
MRT	67 %	91 %	Korrektes Restaging von 47 Pat. mit Hodgkin Lymphom	DEVIZZI 1997
FDG-PET	79 %	94 %	Korrektes Restaging von 357 Pat. (15 Studien) mit malignem Lymphom	JERUSALEM 2005
FDG-PET/CT	93 %	100 %	Korrektes Restaging von 27 Pat. mit malignem Lymphom	FREUDENBERG 2004

## **3 Patienten, Material & Methoden**

### **3.1 Sonographische Bilddokumentation**

Zwischen Februar 1999 und Oktober 2004 wurde im Ultraschall-Labor des Zentrums für Innere Medizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg bei 76 Patienten mit einem malignen Lymphom oder einem soliden Tumor bei residual vergrößerten LK nach abgeschlossener Therapie eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Bei Vorhandensein mehrerer auffällig vergrößerter LK wurde der jeweils größte als Referenz verwandt. Die Ultraschalldokumentation der Patienten bildete die Grundlage für die Auswertung der LK-Morphologie im B-Bild und der Vaskularisation im Power-Mode bei residuellen LK-Vergrößerungen.

Die Bild- und Befunddokumentation erfolgte ausschließlich durch Prof. Dr. Christian Görg. Als Ultraschallgerät wurde ohne Ausnahmen das Sequoia Acuson 512 von der Firma Siemens verwendet.

### **3.2 Einschlusskriterien**

- gesicherte maligne Erkrankung nachfolgender Entität:
  - Hodgkin Lymphom,
  - indolentes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
  - aggressives NHL
  - solider Tumor mit LK-Metastase als alleinige residuale Tumormanifestation
- Sonographie nach abgeschlossener Radio- und/oder Chemotherapie
- Manifestation eines residual vergrößerten Lymphknotens mit einem Längsdurchmesser von mindestens 1 cm (bei mehreren Manifestationen wurde der größte auffällige LK als Referenz gewählt)
- Bildmaterial vollständig in B-Mode und im Power-Mode dokumentiert
- vollständige Patientendaten mit Studieneingang, Progress/Rezidiv und Tod bzw. letzter Verlaufskontrolle
- Untersuchungszeitraum von Februar 1999 bis Oktober 2004



### 3.3 Ausschlussfälle

Aus der Gesamtzahl der sonographisch untersuchten Patienten mit Restlymphom wurden aufgrund oben genannter Kriterien folgende 14 Fälle ausgeschlossen:

- Krankenakten nicht auffindbar: fünf Fälle
- Bilder nicht auffindbar: zwei Fälle
- Sonographie vor Abschluss der Radio-/Chemotherapie durchgeführt: sechs Fälle
- Umzug des Patienten ins unbekannte Ausland direkt nach Studieneintritt: ein Fall

### 3.4 Patienten

62 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien.

Das Studienkollektiv setzte sich aus 22 Frauen und 40 Männern zusammen. Das Alter bei Studieneintritt lag zwischen 19 und 83 Jahren mit einem Mittelwert von 48,74 Jahren (Median: 48 Jahre).

### 3.5 Subgruppen der Malignome

Die einzelnen Tumorgruppen (inkl. pathologischer Subtypisierung nach der WHO-Klassifikation und initialen Tumorstadien) innerhalb der Studie verteilten sich wie in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Tumorentitäten innerhalb der Studie

<b>Tumorerkrankung mit initialen Tumorstadien</b>	<b>Anzahl</b>
Hodgkin Lymphom	20
<ul style="list-style-type: none"><li>• noduläre Sklerose (3 Pat. in Stadium IIA, 1 Pat. in Stadium IIB, 1 Pat. in Stadium IIIA und 1 Pat. in Stadium IIIBS)</li></ul>	6
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mischtyp (1 Pat. in Stadium IA, 2 Pat. in Stadium IIA, 2 Pat. in Stadium IIIBS und 1 Pat. in Stadium IVA)</li></ul>	6
<ul style="list-style-type: none"><li>• Subtyp unbekannt (1 Pat. in Stadium IA, 5 Pat. in Stadium IIA, 1 Pat. in Stadium IIIA und 1 Pat. in Stadium IIIB)</li></ul>	8

indolente NHL	22
<ul style="list-style-type: none"> <li>centroblastisch-centrozytisch (3 Pat. in Stadium IIIA, 4 Pat. in Stadium IVA und 2 Pat. in Stadium IVB)</li> </ul>	9
<ul style="list-style-type: none"> <li>follikuläres NHL Grad I und II (1 Pat. in Stadium IE, 2 Pat. in Stadium IIA, 1 Pat. in Stadium IIIA, 1 Pat. in Stadium IIIB und 2 Pat. in Stadium IV)</li> </ul>	7
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantelzelllymphom (1 Pat. in Stadium II, ein Pat. in Stadium III und zwei Pat. in Stadium IVA)</li> </ul>	4
<ul style="list-style-type: none"> <li>CLL (Stadium C nach Binet)</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>M. Castleman (plasmazellreiche Form mit paraaortalen LK-Vergrößerungen)</li> </ul>	1
aggressive NHL	12
<ul style="list-style-type: none"> <li>diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (2 Pat. in Stadium IA, 1 Pat. in Stadium IE, 4 Pat. in Stadium IIA und 1 Pat. in Stadium IIIB)</li> </ul>	8
<ul style="list-style-type: none"> <li>centroblastisches B-Zell-Lymphom (Stadium IIA)</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>follikuläres Keimzentrumslymphom Grad III (Stadium IIIS)</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>anaplastisches T-Zell-Lymphom (Stadium IIE)</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>angioimmunoblastisches Lymphom (Stadium IIIS)</li> </ul>	1
Karzinome	8
<ul style="list-style-type: none"> <li>Analrandkarzinom mit inguinaler LK-Vergrößerung</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adenokarzinom der Lunge mit cervicaler LK-Vergrößerung</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ovarialkarzinom mit paraaortaler LK-Vergrößerung</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Stadium IV</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Seminom des Hodens mit cervicaler LK-Vergrößerung</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-Seminom des Hodens mit paraaortal vergrößerten LK bei allen drei Patienten</li> </ul>	3
Gesamt	62

## 3.6 Einzelkriterien

### 3.6.1 B-Bild

Im sonographischen B-Bild wurden folgende Parameter erfasst:

- die Lokalisation des größten Residuallymphknotens
- der Maximaldurchmesser; entspricht dem im B-Bild erfassbaren größten Durchmesser des LK (vgl. Abb. 4)
- der Querdurchmesser; entspricht dem größten Querdurchmesser im rechten Winkel zur Achse des Maximaldurchmessers (vgl. Abb. 4)
- der Solbiai-Index; entspricht dem Quotienten aus Maximaldurchmesser und Querdurchmesser

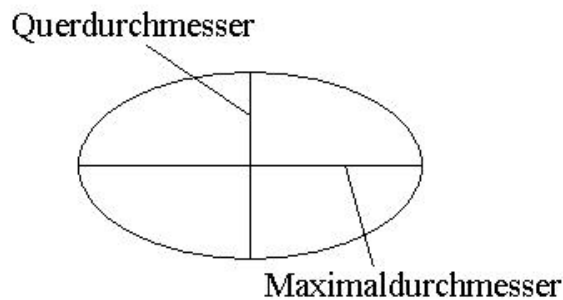


Abb. 4: Schema der LK-Durchmesser

### 3.6.2 Power-Doppler-Sonographie

Mit Hilfe der PDS wurde die Vaskularisation in den vorhandenen größten residuellen LK bei allen 62 Studienteilnehmern bestimmt. Wenn ein Blutfluss nachgewiesen werden konnte, wurde dessen Morphologie näher charakterisiert. Wir unterschieden folgende vier Möglichkeiten der Vaskularisation:

- keine Vaskularisation
- hiläres bzw. zentrales Vaskularisationsmuster
- vereinzelte Vaskularisation (z. B. subkapsuläre Gefäße, fokal fehlende Gefäße und aberrante Gefäße)
- Hypervaskularisation

Statistisch wurden die rezidivfreien Überlebenszeiten hinsichtlich der Flussmuster in den jeweiligen LK ausgewertet:

Zuerst prüften wir eine vorhandene Vaskularisation des Lymphknotens. Hierbei spielte es keine Rolle wie sich die jeweilige Morphologie des Blutflusses in der Sonographie zeigte. Erfasst wurde nur: Fluss ja/nein.

Danach wurde das Vaskularisationsmuster untersucht. Wenn im Power-Mode Flusssignale auftraten, unterschieden wir zwischen hilärer/zentraler Vaskularisation, vereinzelter Vaskularisation (z. B. subkapsulären Gefäßen, fokal fehlenden Gefäßen und/oder aberranten Gefäßen) und einer Hypervaskularisation.

Nachfolgend bildeten wir in Anlehnung an die in Kapitel 2.2.2.6 beschriebenen Vaskularisationsmuster zwei Gruppen. Eine Gruppe bestehend aus Studienteilnehmern mit „eher benignem“ Vaskularisationsmuster (keine Flusssignale, hiläre/zentrale Vaskularisation oder Hypervaskularisation), die andere Gruppe bestehend aus Studienteilnehmern mit „eher malignem“ Vaskularisationsmuster (vereinzelte, subkapsuläre, aberrante und fokal fehlende Gefäße) in den betroffenen Lymphknoten.

### **3.7 Diagnosesicherung und Nachbeobachtung**

Im Anschluss an die Sonographie wurden insgesamt 62 Patienten nachbeobachtet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 127 Wochen (Range 1 Tag-379 Wochen). Zur Diagnosesicherung wurde bei 17 Studienteilnehmern (27,4 %) direkt nach Studieneintritt eine Gewebeprobe des vergrößerten LK's zur histologischen Aufarbeitung entnommen. Bei fünf Patienten wurde eine MRT angefertigt, bei 25 Patienten wurde eine CT angefertigt und in drei Fällen wurde nach Therapieende eine PET angefertigt.

Im gesamten Studienkollektiv wurden folgende Parameter zur Analyse der rezidivfreien Überlebenszeiten erfasst:

1. Klinische Charakteristika und Daten

- Alter bei Studieneintritt in Jahren
- Geschlecht (0=männlich; 1=weiblich)
- Diagnose (1=Hodgkin Lymphom; 2=indolentes NHL; 3=aggressives NHL; 4=Karzinom)
- klinische Beurteilung des Therapieerfolgs (0=no change; 1=komplette Remission; 2=partielle Remission)

2. Sonographische Charakteristika

- Vaskularisation I (fehlend=0; zentral/hilär=1; vereinzelt=2; verstärkt=3)
- Vaskularisation II (0=nicht nachweisbar; 1=nachweisbar)
- Vaskularisation III (0=“eher benigne“ [0/1/3]; 1=“eher maligne“ [2])
- Maximaldurchmesser in cm: (0 bedeutet  $< 2$  cm; 1 bedeutet  $\geq 2$  cm)
- Form des LK (Maximal-/Querdurchmesser): (0 bedeutet  $< 2$ ; 1 bedeutet  $\geq 2$ )
- Hiluszeichen (0=vorhanden; 1=nicht vorhanden)

3. Diagnosesicherung

- Biopsie, CT, MRT und/oder PET

4. Follow-up

- Zeitintervall zwischen Sonographie und letzter Verlaufskontrolle bzw. Rezidiv oder Tod in Wochen (rezidivfreie Überlebenszeit)

### **3.8 Statistische Auswertung**

Die statistischen Berechnungen dieser Studie wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Psych. André Scherag, Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Philipps-Universität Marburg erstellt.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikpaket R (The R Foundation for Statistical Computing), Version 2.3.1, ISBN 3-900051-07-0.

Ziel der Studie war es, die prognostische Wertigkeit der Vaskularisation in der PDS, die Größe und Form von residuellen LK-Veränderungen hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit nach Radio-/Chemotherapie näher zu untersuchen. Es sollte geprüft werden, welches Kriterium den größten Einfluss auf die Prognose hat. Als progressionsfreie Überlebenszeit definierten wir das Zeitintervall zwischen der sonographischen Untersuchung (Studieneintritt) und einem Progress bzw. dem letzten Beobachtungszeitpunkt.

Die rezidivfreien Überlebenszeiten wurden mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier geschätzt. Das ist mit dieser Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben (ZIEGLER 2002).

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe des Log-Rang-Tests auf Signifikanz geprüft (Signifikanzniveau 5 %). Diese Methode ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche (ZIEGLER 2004).

Weitere Analysen erfolgten nach dem univariaten Cox-Regressions-Modell. Es wird eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen (Größe, Form, Vaskularisation der Restlymphome) auf eine Zielvariable (rezidivfreie Überlebenszeit) untersucht werden soll. In diesem Modell können die Parameter als relative Risiken (Hazard Ratios) als Maß des Zusammenhangs interpretiert werden (ZIEGLER 2004).

Multivariate Analysen wurden mit dem Cox-Regressions-Modell berechnet. Dabei wurden die signifikanten Variablen der univariaten Analyse in das Modell eingeschlossen.

Falls für ein Kriterium signifikante Ergebnisse gefunden wurden, sollten diese für die verschiedenen Tumorentitäten einer Subgruppenanalyse unterzogen werden.

## **4 Ergebnisse**

In unsere Studie wurden 22 Frauen und 40 Männer eingeschlossen. Das mediane Alter bei Studieneintritt betrug 48 Jahre (Range 19-83 Jahre).

### **4.1 Sonographische Daten**

Die genaueren Lokalisationen des größten Residuallymphknotens werden in Tab. 6 dargestellt. Nur diese LK wurden als Referenz für unsere Studie verwandt.

Bei jedem Patient erfolgte nach abgeschlossener Radio- und/oder Chemotherapie ein Restaging, bei dem der Therapieerfolg klinisch beurteilt wurde. 29 Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in kompletter Remission mit residuellen Veränderungen (CRr). Bei weiteren 29 Patienten wurde eine partielle Remission (PR) nachgewiesen. Bei vier Patienten wies das Referenzlymphom keine Veränderung im Vergleich zum Therapiebeginn auf (No Change, NC).

In der B-Mode-Sonographie wurde die Lokalisation der betreffenden LK erfasst.

Bei den 62 Studienteilnehmern befand sich der größte Residual-LK in 66,1 % der Fälle (n=41) im peripheren Bereich. Die restlichen 33,9 % der vergrößerten LK waren im abdominellen Bereich lokalisiert. Genauere Angaben werden in Tabelle 6 gemacht.

Tab. 6: Lokalisationen der jeweils größten Residual-LK

<b>Lokalisation der größten LK</b>	<b>Anzahl</b>
<p>periphere LK (n=41)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zervikal</li> <li>• inguinal</li> <li>• axillär</li> </ul>	<p>27</p> <p>10</p> <p>4</p>
<p>abdominale LK (n=21)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• viszeral (mesenterial, Leberhilus, Milzhilus)</li> <li>• parietal (paraaortal, iliakal)</li> </ul>	<p>11</p> <p>10</p>

## 4.2 Diagnosen und Diagnosesicherung

### 4.2.1 Diagnosen

Wie in Tabelle 5 beschrieben und näher aufgeschlüsselt, befanden sich in der Studiengruppe 20 Patienten mit Hodgkin Lymphom, 22 Patienten mit indolentem NHL, zwölf Patienten mit aggressivem NHL und acht Patienten mit metastasiertem Karzinom. Nachfolgend sind die einzelnen Tumorentitäten mit den jeweiligen rezidivfreien Überlebenszeiten in Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven dargestellt.



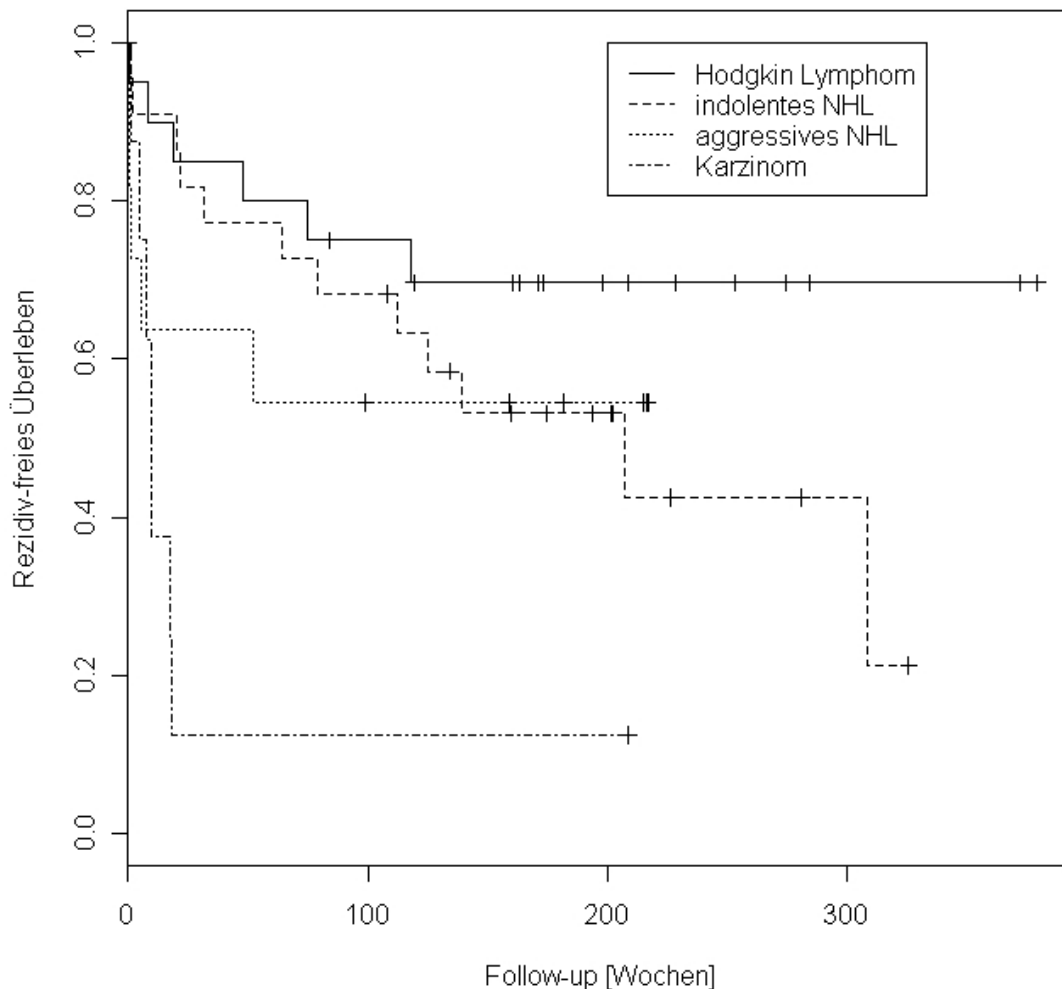


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeiten der verschiedenen Tumorentitäten:

Hodgkin Lymphom (n=20): 14 Pat. blieben nach einer medianen Beobachtungszeit von 199 Wochen (Range 84-380 Wochen) rezidivfrei. Sechs Patienten rezidierten (im Median nach 33 Wochen, Range 1-118 Wochen).

Indolente NHL (n=22): Zehn Pat. blieben nach einer medianen Beobachtungszeit von 197 Wochen (Range 108-326 Wochen) rezidivfrei. Zwölf Pat. erlitten nach einer medianen Zeitspanne von 72 Wochen ein Rezidiv (Range 1-309 Wochen).

Aggressive NHL (n=12): Sieben Pat. erlitten bis zum Beobachtungsende kein Rezidiv (medianer Nachbeobachtungszeit 182 Wochen, Range 1-217 Wochen). Bei fünf Patienten kam es im Median nach einer Woche (Range 1-52 Wochen) zum Tumorrezidiv.

Karzinome (n=8): Ein Pat. erlitt während der Nachbeobachtungsperiode von 209 Wochen kein Rezidiv. Die restlichen sieben Patienten rezidierten im Median nach neun Wochen (Range 1-18 Wochen).

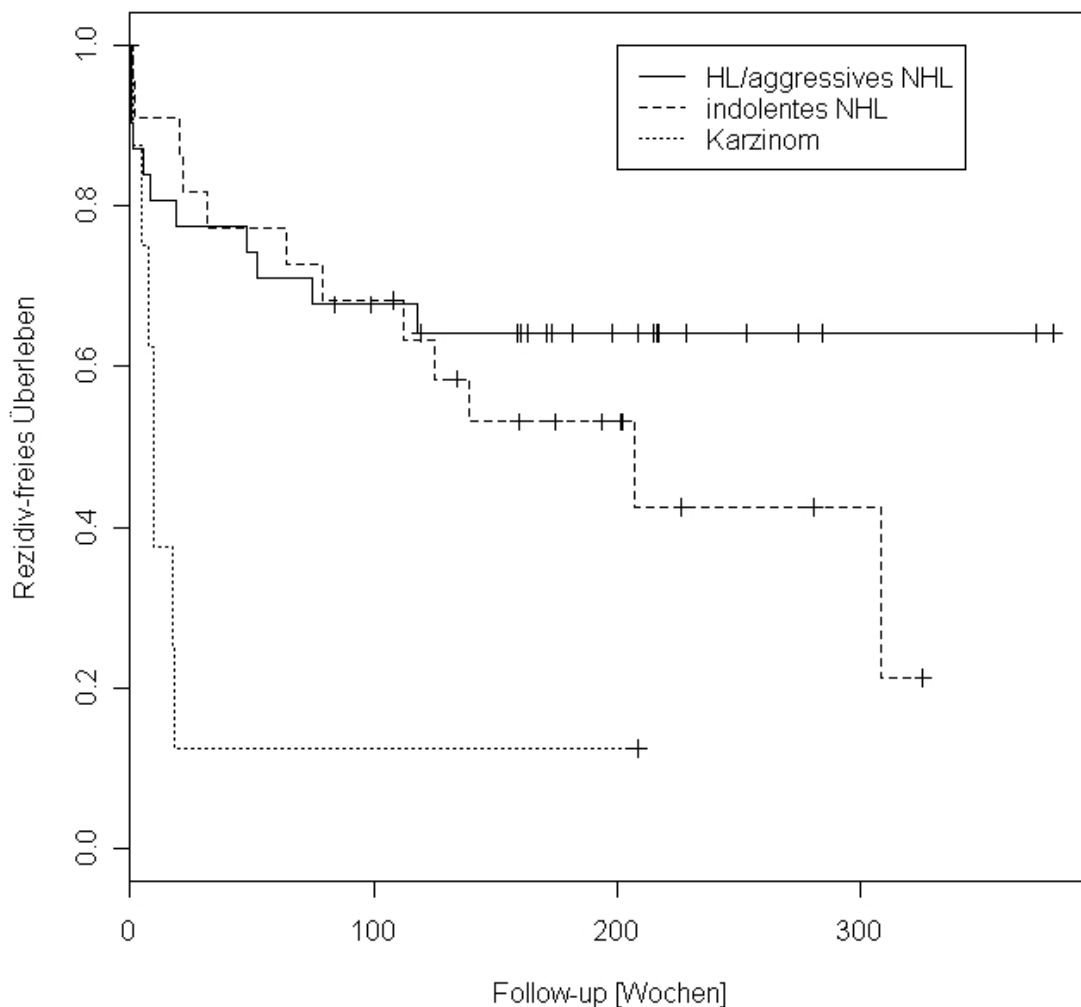


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeiten der verschiedenen Tumorentitäten:

Hodgkin Lymphom/aggressives NHL (n=32): 21 Patienten blieben nach einer medianen Beobachtungszeit von 198 Wochen rezidivfrei (Range 1-380 Wochen). Elf Patienten rezidierten im Median nach acht Wochen (Range 1-118 Wochen).

Indolente NHL (n=22): Zehn Pat. blieben nach einer medianen Beobachtungszeit von 197 Wochen (Range 108-326 Wochen) rezidivfrei. Zwölf Pat. erlitten nach einer medianen Zeitspanne von 72 Wochen ein Rezidiv (Range 1-309 Wochen).

Karzinome (n=8): Ein Pat. erlitt während der Nachbeobachtungsperiode 209 Wochen kein Rezidiv. Die restlichen sieben Patienten rezidierten im Median nach neun Wochen (Range 1-18 Wochen).

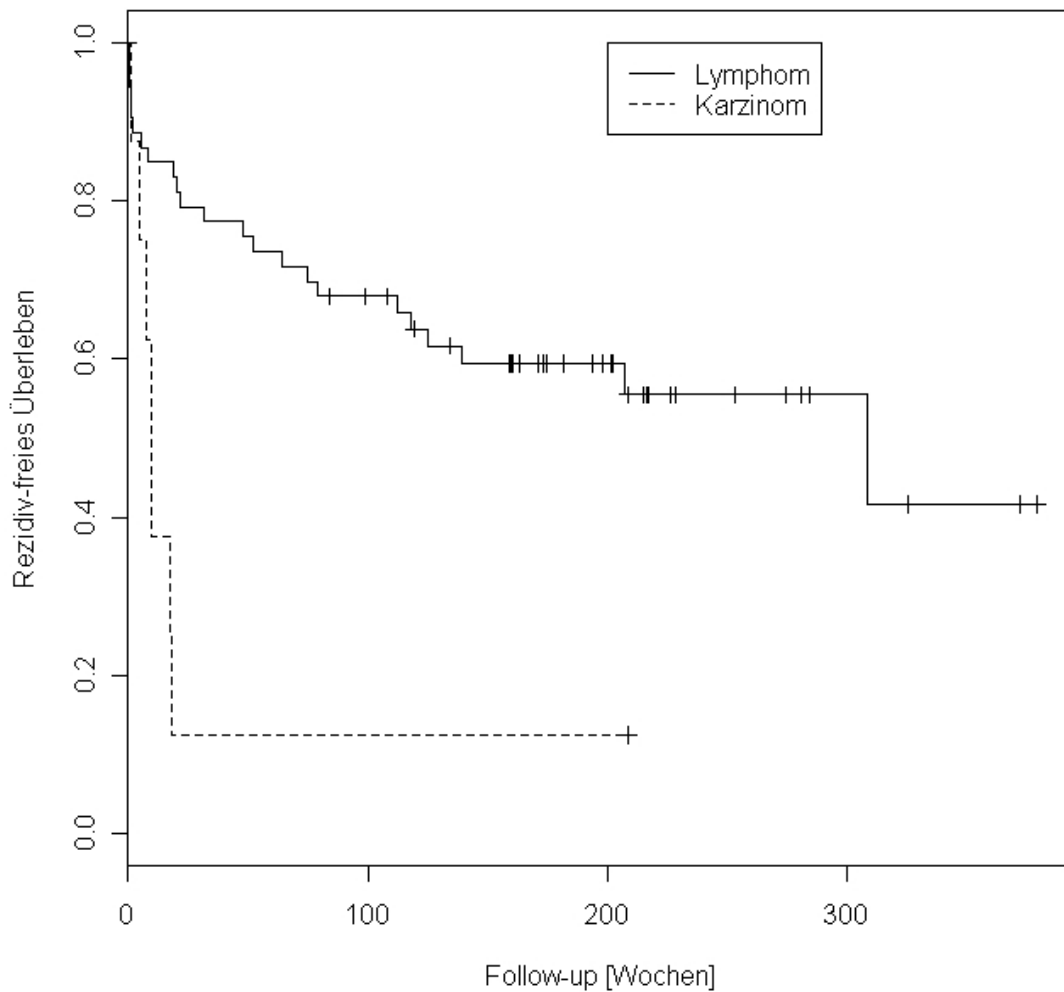


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeiten von Pat. mit Lymphom und Karzinom nach Therapieende:

Lymphome (n=54): 23 Patienten erlitten 32 Wochen (Median) nach Sonographie ein Rezidiv ihrer Erkrankung (Range 1-309 Wochen). 31 Patienten blieben über eine mediane Nachbeobachtungsperiode von 198 Wochen rezidivfrei (Range 1-380).

Karzinome (n=8): Ein Pat. erlitt während der Nachbeobachtungsperiode 209 Wochen kein Rezidiv. Die restlichen sieben Patienten rezidierten im Median nach neun Wochen (Range 1-18 Wochen).

#### **4.2.2 Diagnosesicherung**

Bei 27,4% der insgesamt 62 Patienten erfolgte zur Diagnosesicherung eine histopathologische Untersuchung des auffälligen Lymphknotens (n=17). Bei diesen Patienten konnte direkt eine Aussage hinsichtlich vitaler Tumorzellen gemacht werden. Es stellte sich heraus, dass bei 13 der 17 untersuchten LK maligne Zellen des Primärmalignoms im LK nachgewiesen werden konnte (76,5 %). Die restlichen vier LK waren benigne vergrößert (23,5 %), darunter drei Fälle mit narbigen Veränderungen und ein Fall mit Abszedierung des Lymphknotens.

Bei vier der fünf durchgeführten MRT's konnte ein Rezidiv der Erkrankung festgestellt werden.

Bei 20 Patienten wurde zur Diagnosesicherung eine CT angefertigt. In 16 Fällen wurde ein Rezidiv festgestellt.

Bei drei Patienten wurde eine PET-Untersuchung durchgeführt. In zwei Fällen wurde die PET-Untersuchung als Rezidiv gedeutet.

#### **4.3 Follow-up**

In der gesamten Untersuchungsgruppe erlitten 30 Patienten im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode ein Rezidiv ihres Tumorleidens (48,4%). Bei sieben Patienten ist hier im eigentlichen Sinne von einem Progress zu sprechen, da sie innerhalb von drei Monaten nach Therapieende erneut auffällig wurden. Zur Vereinfachung wird im Folgenden zumeist von Rezidiv gesprochen.

Durchschnittlich wurde das Rezidiv 50 Wochen nach der sonographischen Untersuchung diagnostiziert (Median 18 Wochen; Range 4 Tage-309 Wochen).

Bei 32 Studienteilnehmern konnte in den regelmäßig stattfindenden Nachkontrollen kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt werden. Durchschnittlich konnte diese Gruppe 199 Wochen nachbeobachtet werden (Median 200 Wochen; Range 1 Tag-84 Wochen-380 Wochen). 29 Pat. befanden sich zum letzten Untersuchungszeitpunkt klinisch in kompletter Remission. Eine Patientin verstarb an einer fulminanten Lungenembolie am Tag nach der Sonographie. In der histologischen Aufarbeitung ihres vergrößerten Referenz-LK am Hals konnte jedoch nur Narbengewebe nachgewiesen werden. Bei der Patientin mit M. Castleman konnte selbst nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren keine Größenänderung ihrer abdominalen LK-

Vergrößerungen detektiert werden (No Change). Der Patient mit CLL befand sich nach sechs Jahren Nachbeobachtung noch immer klinisch in partieller Remission.

#### **4.4 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der klinischen Beurteilung nach Therapieende**

Als Referenzparameter hinsichtlich der Prognose der Studienteilnehmer verwandten wir die klinische Beurteilung nach Radio-/Chemotherapie.

Wir bildeten zwei Gruppen:

29 Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt klinisch in kompletter Remission mit residuellen Veränderungen. 31 % der Pat. aus dieser Gruppe rezidierten im Verlauf der Nachbeobachtung. Durchschnittlich erkrankten diese neun Patienten 64 Wochen nach Studieneintritt (Median 52 Wochen; Range 2-139 Wochen).

69 % verblieben bis zum Beobachtungsende klinisch in kompletter Remission. Im Durchschnitt konnten sie 184 Wochen nachbeobachtet werden (Median 188 Wochen; Range 1 Tag-84 Wochen-372 Wochen).

In vier Fällen konnte nach der Therapie keine Größenveränderung der Lymphome festgestellt werden. Es handelte sich dabei um folgende Diagnosen: CLL, M. Castleman, großzelliges B-Zell-Lymphom und anaplastisches T-Zell-Lymphom.

Diese Gruppe fassten wir zusammen mit weiteren 29 Patienten, welche nach der Therapie klinisch als partielle Remission gewertet wurden.

In diesem Kollektiv von 33 Studienteilnehmern rezidierten 21 Patienten (63,6 %) durchschnittlich nach 45 Wochen (Median 9,4 Wochen; Range 4 Tage-309 Wochen). Zwölf Personen zeigten bis zum Beobachtungsende keine Hinweise auf ein Rezidiv ihrer Krebserkrankung. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 209 Wochen (DS 226 Wochen; Range 99-380 Wochen).

Im Log-Rang-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der weiteren rezidivfreien Überlebenszeit in den beiden Gruppen (p-Wert=0,0126).

In der Cox-Regression zeigte sich, dass Studienteilnehmer mit partieller Remission bzw. keiner Veränderung (No Change) im Vergleich zu Patienten in kompletter Remission mit Residuen ein 2,62-faches Risiko für ein Rezidiv haben.

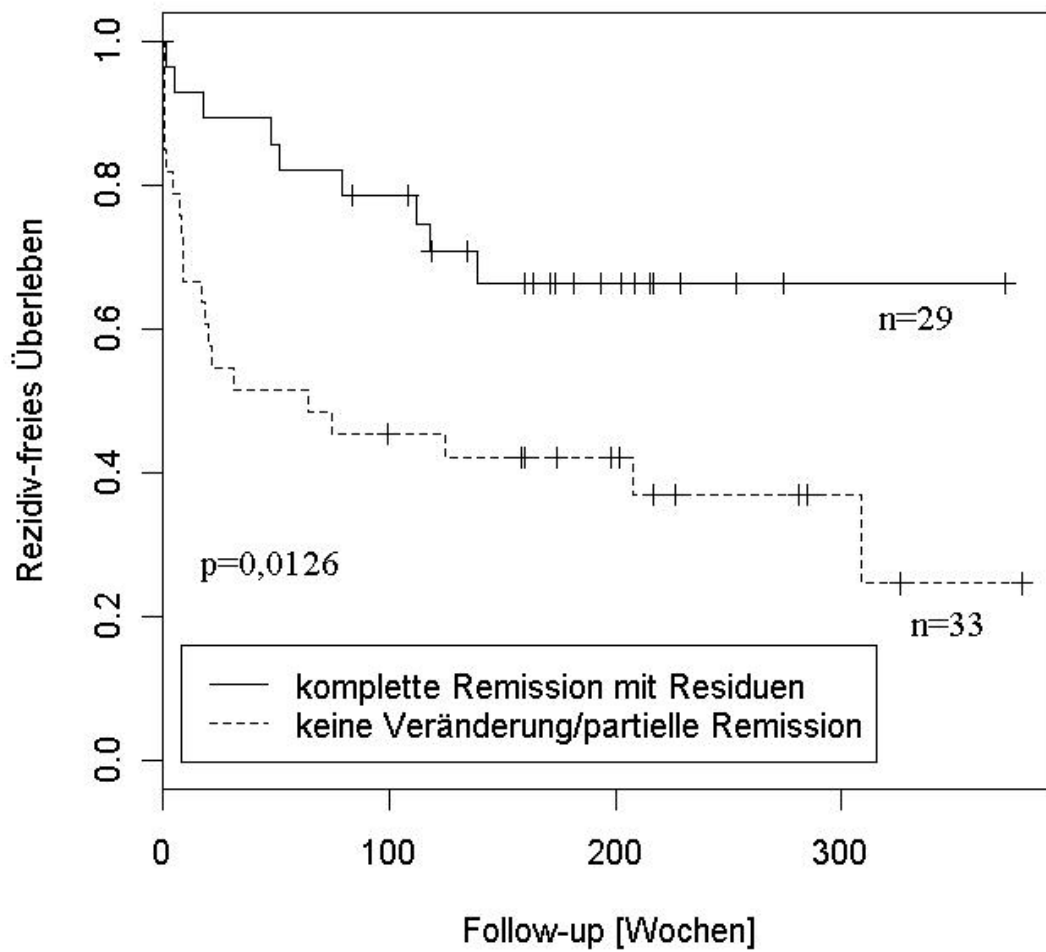


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich der klinischen Beurteilung nach Therapieende. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten, welche sich nach Therapieende in kompletter Remission (mit Residuen) befanden war mit 160 Wochen signifikant länger als bei Patienten, welche sich zu diesem Zeitpunkt in partieller Remission/No Change befanden (64 Wochen).

#### 4.5 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der LK-Größe

Der mediane longitudinale Durchmesser aller 62 untersuchten LK in unserer Studie betrug zwei Zentimeter (DS 2,95 cm; Range 1-12 cm). Hinsichtlich der Größe der einzelnen LK bildeten wir zwei Gruppen: 29 Patienten (46,8 %) mit einem LK kleiner als zwei Zentimetern und 33 Patienten (53,2 %) mit einem LK, der mindestens zwei Zentimeter Maximaldurchmesser im B-Bild aufwies.

Im Log-Rang-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit in den beiden Gruppen ( $p$ -Wert=0,258).

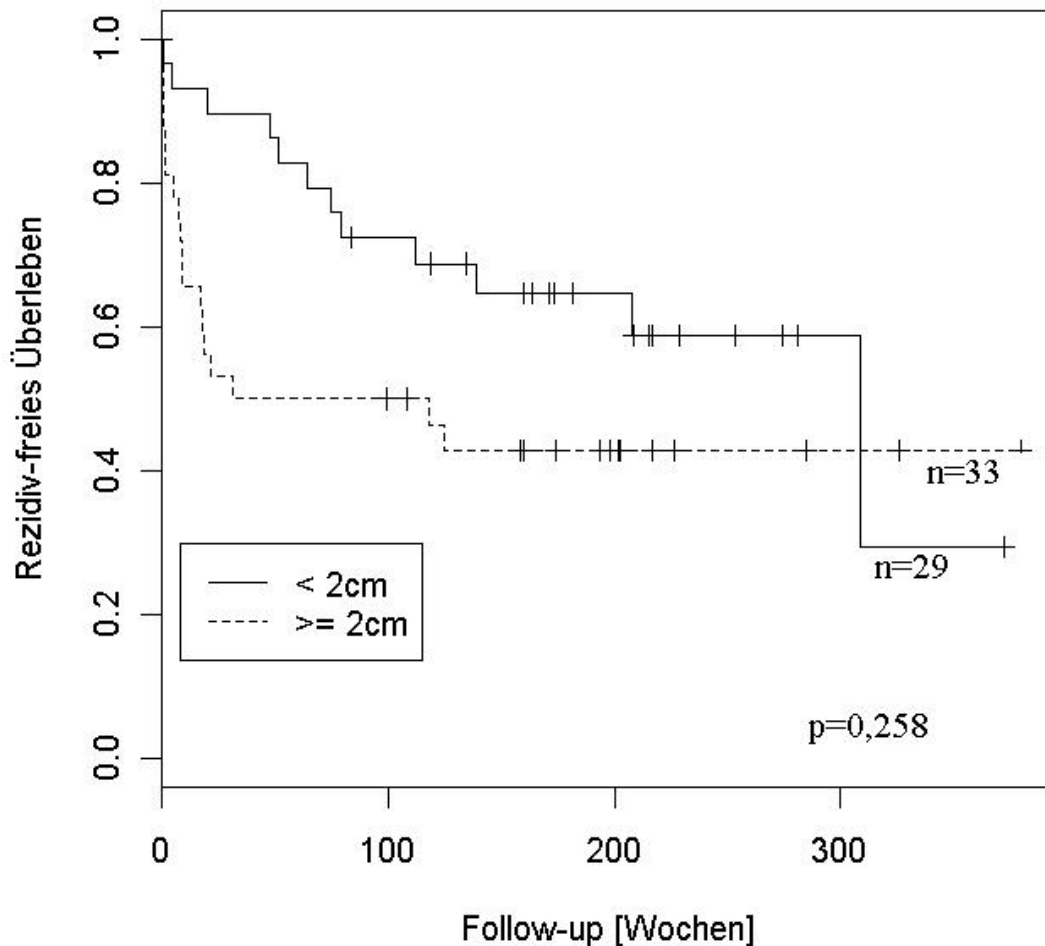


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich des Maximaldurchmessers des größten Residuallymphknotens. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten mit kleinerem LK war mit 164 Wochen zwar länger als bei Patienten mit größerem LK (32 Wochen), jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ( $p=0,258$ ).

#### **4.5.1 Studienteilnehmer mit kleinerem LK (Maximaldurchmesser < 2 cm)**

Bei 29 Studienteilnehmern (46,8%) war der Referenz-LK im Maximaldurchmesser kleiner als 2 cm (Median 1,30 cm, DS 1,29 cm; Range 1,0-1,8 cm).

In dieser Gruppe entwickelte sich bei zwölf Patienten ein Rezidiv ihres Tumorleidens (41,4%). Im Median erkrankten diese Patienten nach 70 Wochen (DS 93 Wochen; Range 4 Tage-309 Wochen). Die durchschnittliche Größe ihres Residuallymphknotens betrug 1,34 cm (Median: 1,40 cm; Range 1,0-1,8 cm) zum Untersuchungszeitpunkt.

Die restlichen 17 Patienten blieben bis zum Studienende in kompletter Remission (58,6%). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 209 Wochen (DS 192 Wochen; Range 84-372 Wochen). Die Größe ihres Residuallymphknotens betrug durchschnittlich 1,19 cm (Median 1,30 cm; Range 1,0-1,8 cm).

#### **4.5.2 Studienteilnehmer mit größerem LK (Maximaldurchmesser $\geq$ 2 cm)**

Bei 33 Patienten (53,2%) zeigte sich nach Therapieende noch ein Rest-LK mit einem longitudinalen Durchmesser von mindestens 2 cm (Median 3,0 cm, DS 4,4 cm; Range 2,0-12,0 cm).

In dieser Gruppe entwickelten 18 Patienten ein Rezidiv (54,5 %). Im Median erkrankte diese Gruppe nach neun Wochen (DS 22 Wochen; Range 4 Tage-125 Wochen). Die durchschnittliche Größe ihres Residuallymphknotens betrug 4,53 cm (Median: 3,3 cm; Range 2,0-12,0 cm).

15 Patienten blieben bis zum Studienende in kompletter Remission (45,5%). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 198 Wochen (DS 195 Wochen; Range 1 Tag-99 Wochen-223 Wochen). Die Größe ihres Residuallymphknotens betrug durchschnittlich 4,24 cm (Median: 3,0 cm; Range 2,0-10,0 cm).



#### 4.6 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der LK-Form

Der mediane Solbiati-Index aller 62 untersuchten LK in unserer Studie betrug 1,9 (DS 2,0; Range 1,0-7,0).

Hinsichtlich ovale versus rundliche Form bildeten wir zwei Gruppen: 27 Studienteilnehmer (43,5 %) mit eher ovalem LK (Solbiati-Index  $\geq 2$ ) und 35 Studienteilnehmer (56,5%) mit einem eher runden LK (Solbiati-Index  $< 2$ ).

Im Log-Rang-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit in den beiden Gruppen (p-Wert=0,347).

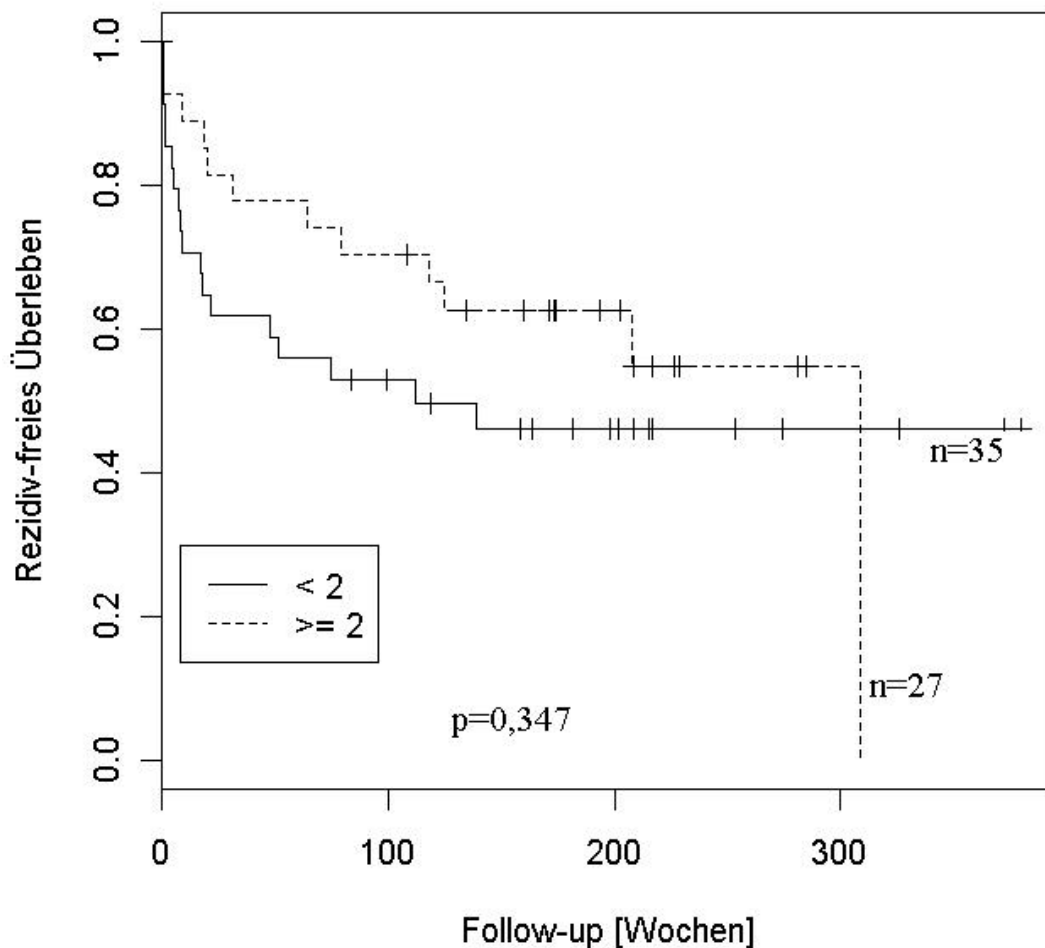


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich der Form des größten Residual-LK's. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten mit ovalem LK (160 Wochen) war zwar länger als bei Patienten mit rundem LK (75 Wochen), jedoch war das Ergebnis nicht signifikant (p=0,347).

#### **4.6.1 Studienteilnehmer mit ovalem LK (Solbiati-Index $\geq 2$ )**

Bei 27 Studienteilnehmern (43,5 %) zeigte der Referenz-LK eine eher ovale Form mit einem Solbiati-Index von mindestens zwei (Median 2,10, DS 2,62; Range 2,0-7,0).

In dieser Gruppe entwickelte sich bei 12 Patienten (44,4 %) ein Rezidiv ihres Tumorleidens. Im Median erkrankten diese Patienten nach 48 Wochen (DS 82 Wochen; Range 4 Tage-309 Wochen). Der durchschnittliche Solbiati-Index ihres Residual-LK betrug 2,41 (Median: 2,0; 2,0-3,8) zum Untersuchungszeitpunkt.

Die restlichen 15 Patienten (55,6%) entwickelten bis zum Studienende kein Rezidiv. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 194 Wochen (DS 195 Wochen, 108-285 Wochen). Der durchschnittliche Solbiati-Index ihres Residual-LK betrug 2,79 (Median 2,4; Range 2,0-7,0) zum Untersuchungszeitpunkt.

#### **4.6.2 Studienteilnehmer mit rundlichem LK (Solbiati-Index $< 2$ )**

Bei 35 Patienten (56,5 %) zeigte der residual vergrößerte LK nach Therapieende eher eine rundliche Form mit einem Solbiati-Index kleiner als zwei (Median 1,30, DS 1,38; Range 1,0-1,9).

In dieser Gruppe entwickelten 18 Patienten ein Rezidiv (51,4%). Im Median erkrankte diese Gruppe nach 9 Wochen (DS 29 Wochen; Range 4 Tage-139 Wochen). Der durchschnittliche Solbiati-Index ihres Residual-LK's betrug 1,3 (Median 1,3; Range 1,0-1,8).

17 Patienten blieben bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode rezidivfrei (48,6%). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 202 Wochen (DS 203 Wochen; Range 1 Tag-84-224 Wochen). Der durchschnittliche Solbiati-Index ihres Residual-LK's betrug durchschnittlich 1,46 (Median: 1,40; Range 1,2-1,9).

#### 4.7 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich des Hiluszeichens

In der B-Bild Sonographie wurde bei jedem untersuchten LK auf ein zentrales echogenes Reflexmuster geachtet. Hierbei konnte in 74,2% der Fälle (n=46) kein Hiluszeichen detektiert werden. In 25,8% der Fälle (n=16) konnten wir das Vorhandensein eines Hiluszeichens dokumentieren. In der Nachbeobachtung dieser beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des weiteren rezidivfreien Überlebens. Im Log-Rang-Test der univariaten Analyse (Cox-Regression) ergab sich ein p-Wert von 0,127.

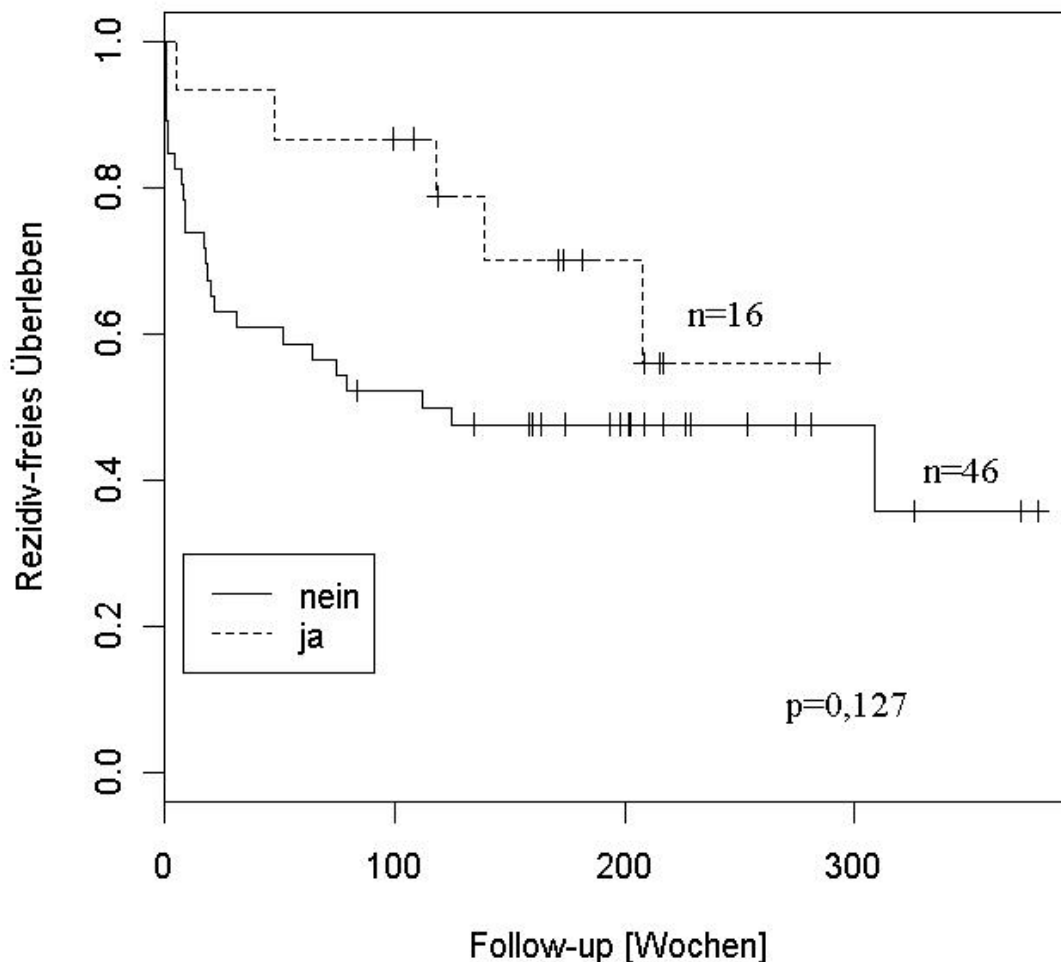


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich eines Hiluszeichens im B-Bild des größten Residual-LK's.

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit war bei Patienten, deren größter residualer LK ein Hiluszeichen aufwies, mit 155 Wochen zwar länger als bei Patienten, deren LK im B-Bild kein Hiluszeichen aufwies (98 Wochen), jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ( $p=0,127$ ).

#### **4.7.1 Studienteilnehmer mit Hiluszeichen des Lymphknotens im B-Bild**

Bei 16 Patienten mit vorhandenem Residual-LK zeigte sich in der sonographischen Untersuchung im B-Bild ein Hiluszeichen (25,8%).

In dieser Gruppe entwickelten 31,2 % der untersuchten Studienteilnehmer (n=5) im Verlauf ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Durchschnittlich erkrankten sie 104 Wochen nach der Untersuchung (Median 118 Wochen; Range 5-208 Wochen).

68,8 % der Fälle (n=11) zeigten am Beobachtungsende keine Hinweise für ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Im Durchschnitt konnte diese Gruppe 162 Wochen nachbeobachtet werden (Median 173 Wochen; Range 1 Tag-99 Wochen-284 Wochen).

#### **4.7.2 Studienteilnehmer ohne Hiluszeichen des LK im B-Bild**

In 74,2% der Fälle (n=46) konnten wir in der B-Bild-Sonographie in den untersuchten LK kein zentrales echoreiches Reflexmuster detektieren.

In dieser Gruppe ohne vorhandenes Hiluszeichen entwickelten 25 Patienten (54,3 %) im Verlauf ein Rezidiv. Die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit betrug 40 Wochen (Median 17 Wochen; Range 4 Tage-309 Wochen).

21 Studienteilnehmer (45,7 %) erkrankten bis zum Beobachtungsende nicht an einem Rezidiv. Im Durchschnitt konnte diese Gruppe 219 Wochen nachbeobachtet werden (Median 202 Wochen, 84 – 380 Wochen).

### **4.8 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der LK-Vaskularisation**

#### **4.8.1 Fluss ja/nein**

In der retrospektiven Aufarbeitung der PDS-Bilder wurde lediglich überprüft, ob ein Fluss im jeweiligen größten Residual-LK nachweisbar war oder nicht. Das Flussmuster spielte in diesem Modell keine Rolle.

In der Nachbeobachtung dieser beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des weiteren rezidivfreien Überlebens. In der univariaten Analyse (Cox-Regression) ergab sich ein p-Wert von 0,161.

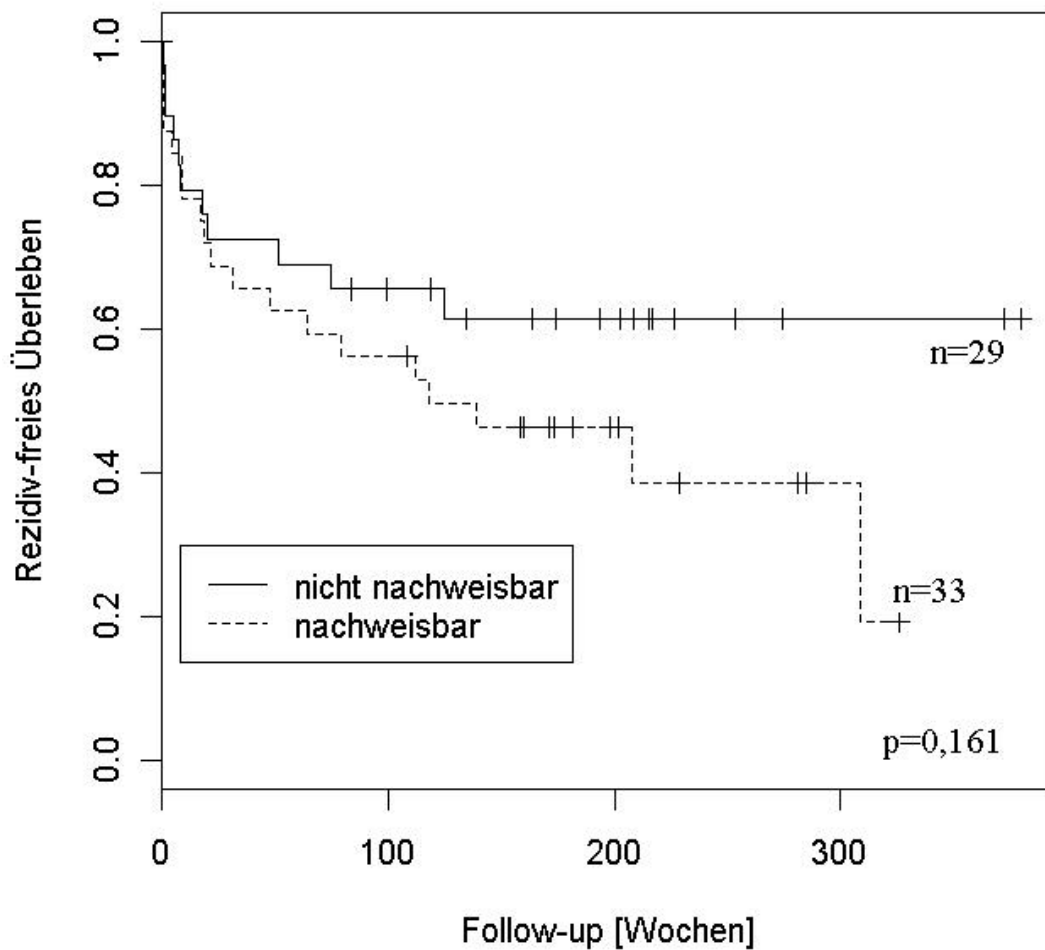


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich des Nachweises eines vorhandenen Flusses in der PDS des größten Residual-LK. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten, deren LK im Power-Mode ein Fluss aufwies, war mit 112 Wochen zwar kürzer als bei Patienten, deren LK keinen Fluss aufwies (134 Wochen), jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ( $p=0,161$ ).

#### 4.8.1.1 Keine Flusssignale nachweisbar

Von den insgesamt 62 untersuchten Residual-LK konnten in 46,8% der Fälle ( $n=29$ ) in der Power-Doppler-Sonographie keine Flusssignale detektiert werden.

In dieser Gruppe rezidierten elf Patienten (38,0%). Durchschnittlich wurde ihr Rezidiv 29 Wochen nach der Untersuchung diagnostiziert (Median 8 Wochen; Range 4 Tage-125 Wochen).

18 Patienten (62 %) blieben bis zum Beobachtungsende rezidivfrei. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 209 Wochen (DS 208 Woche; Range 84-380 Wochen).

#### *4.8.1.2 Flusssignale nachweisbar*

Bei 33 Studienteilnehmern (53,2%) konnten wir Flusssignale im untersuchten LK detektieren.

Es zeigte sich, dass in dieser Gruppe im Verlauf 19 Patienten (57,6%) erneut erkrankten. Die progressionsfreie Überlebenszeit betrug durchschnittlich 63 Wochen (Median 22 Wochen; Range 4 Tage-309 Wochen).

14 Personen (42,4%) blieben bis zum Beobachtungsende rezidivfrei. Die mediane Beobachtungszeit betrug in diesem Kollektiv 177 Wochen (DS 188 Wochen; Range 1 Tag-108 Wochen-326 Wochen).

### **4.8.2 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich der Vaskularisationsmorphologie**

In diesem Modell wurde in der retrospektiven Aufarbeitung der Power-Doppler-Sonographiebilder das jeweilige Vaskularisationsmuster der untersuchten LK genauer typisiert. Daraus leiteten wir vier Gruppen ab, deren Teilnehmer hinsichtlich ihrer progressionsfreien Überlebenszeit untersucht wurden.

#### *4.8.2.1 Fehlende Vaskularisation*

Vgl. Punkt 4.8.1.1

#### *4.8.2.2 Hiläres/Zentrales Vaskularisationsmuster*

Aus der Gesamtgruppe der Studienteilnehmer zeigten 19,4% der Probanden (n=12) in der Power-Doppler-Sonographie ihres vergrößerten Lymphknotens ein hiläres bzw. zentrales Vaskularisationsmuster.

In dieser Gruppe erkrankten 50% der Patienten (n=6) nach durchschnittlich 109 Wochen erneut (Median 99 Wochen; Range 48-208 Wochen).

Bei der anderen Hälfte der Studienteilnehmer konnte innerhalb der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 177 Wochen (Median 169 Wochen; Range 1 Tag-171 Wochen-285 Wochen) kein Rezidiv festgestellt werden.

#### *4.8.2.3 Vereinzelte Vaskularisation*

Fast jeder vierte Patient (24,2 %, n=15) zeigte in der Power-Doppler-Sonographie des jeweiligen größten Residual-LK ein vereinzelt Vaskularisationsmuster. Unter dieser Art der LK-Durchblutung subsumierten wir aberrante, subkapsuläre und fokal fehlende Gefäße.

Es zeigte sich, dass 80 % der Studienteilnehmer (n=12) in dieser Gruppe im beobachteten Zeitraum rezidierten. Die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit betrug 42 Wochen (Median 9 Wochen; Range 4 Tage-309 Wochen).

In einem Fünftel der Fälle dieser Gruppe (n=3) konnte innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 159 Wochen kein Rezidiv festgestellt werden (DS 155 Wochen; Range 108-198 Wochen).

#### *4.8.2.4 Hypervaskularisation*

Von den 62 untersuchten LK zeigten sechs eine verstärkte Durchblutung in der Power-Doppler-Sonographie (9,7 %).

32 Wochen nach der Untersuchung zeigte ein Patient (16,7 %) ein Rezidiv seines follikulären NHL.

Die restlichen fünf Studienteilnehmer (83,3 %) zeigten innerhalb der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 231 Wochen kein Rezidiv ihrer Krebserkrankung (Median 229 Wochen; Range 160-326 Wochen).

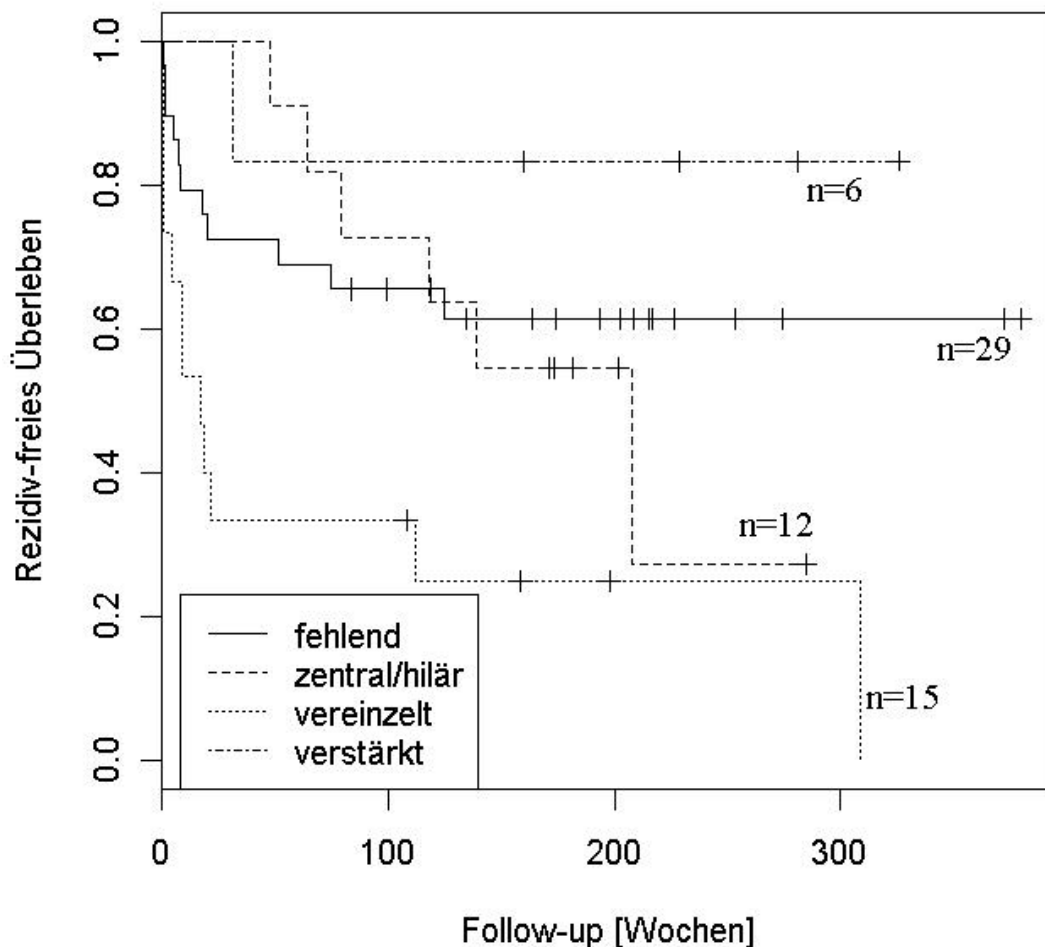


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich der Vaskularisationsmorphologie in der PDS des größten Residuallymphknotens. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit war bei Patienten, deren LK ein vereinzelt Vaskularisationsmuster (fokal fehlende, subkapsuläre und/oder aberrante Gefäße) aufwies, mit 9 Wochen am kürzesten. Patienten deren größter Residual-LK ein hiläres/zentrales Flussmuster aufwies, erwarteten eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 169 Wochen. Bei fehlender Vaskularisation betrug die mediane rezidivfreie Überlebenszeit 134 Wochen, im Falle von hypervaskularisierten LK 194 Wochen.

#### 4.8.3 Rezidivfreie Überlebenszeit hinsichtlich zwei verschiedener Vaskularisationsmöglichkeiten

In Anlehnung an die Arbeiten von TSCHAMMLER (vgl. Kap. 2.2.2.6) teilten wir die Studienteilnehmer in zwei Gruppen ein. Eine Gruppe bestand aus Studienteilnehmern, deren LK in der PDS keine Durchblutung, eine hiläre/zentrale Vaskularisation oder eine Hypervaskularisation aufwiesen (reaktive/benigne LK).



Die zweite Gruppe bestand aus Personen, deren LK ein einzelnes Vaskularisationsmuster mit subkapsulären, fokal fehlenden und/oder aberranten Gefäßen aufwiesen (maligne LK).

In der Nachbeobachtung dieser beiden Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des weiteren rezidivfreien Überlebens. Im Log-Rang-Test der univariaten Analyse ergab sich ein p-Wert von 0,000185. In der Cox-Regression zeigte sich, dass Studienteilnehmer, deren Referenz-LK vereinzelte Flussmuster im Power-Mode zeigten, ein 3,52-faches Risiko für ein Rezidiv aufwiesen im Vergleich zu Studienteilnehmern, deren LK keine Gefäße oder ein zentrales/hiläres Vaskularisationsmuster zeigten.

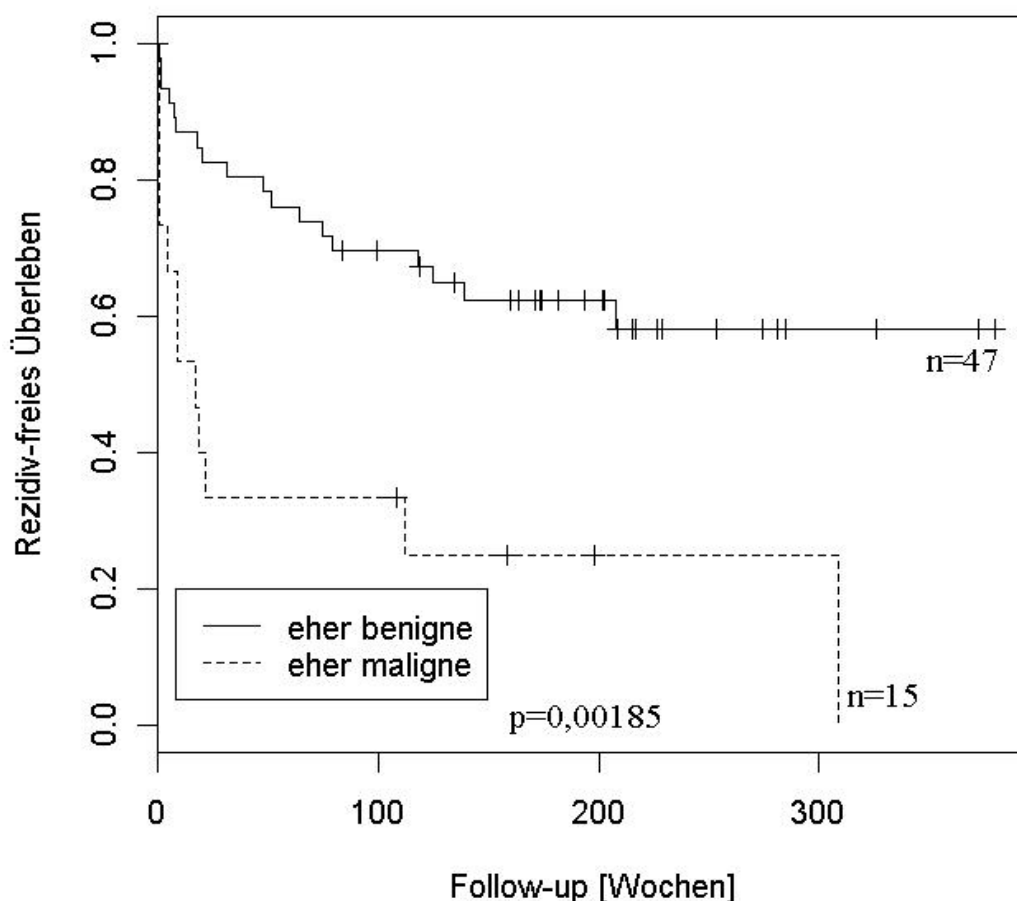


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich (eher) maligner und (eher) benigner Vaskularisation in der PDS des größten Residual-LK. Zeigte der Power-Mode vereinzelte, fokal fehlende, aberrante oder subkapsuläre Gefäße („eher maligne“), so war die mediane rezidivfreie Überlebenszeit mit 17 Wochen signifikant kürzer ( $p=0,000185$ ) als bei Patienten, deren LK keine, eine zentrale/hiläre oder eine verstärkte Vaskularisation („eher benigne“) aufwiesen (160 Wochen).

#### *4.8.3.1 „Eher benignes“ Vaskularisationsmuster*

Es zeigte sich, dass 75,8% der untersuchten LK (n=47) ein Vaskularisationsmuster aufwiesen, welches wir, in Anlehnung an Arbeiten von TSCHAMMLER über Flussmuster in LK, als „eher benigne“ einstufen.

In dieser Gruppe rezidierten 38,3% der Studienteilnehmer (n=18) nach durchschnittlich 56 Wochen (Median 40 Wochen; Range 4 Tage-208 Wochen).

In einer medianen Nachbeobachtungsperiode von 202 Wochen zeigten 61,7% der Personen in dieser Gruppe (n=29) keine Hinweise auf ein Rezidiv der Tumorerkrankung (DS 204 Wochen; Range 1 Tag-84 Wochen-380 Wochen).

#### *4.8.3.2 „Eher malignes“ Vaskularisationsmuster*

Im Gegensatz dazu stuften wir 24,2% der Studienteilnehmer (n=15) in die Gruppe „eher maligner“ Vaskularisationsmorphologie ein. Die genauere Beschreibung dieser Patienten ist unter Punkt 4.8.2.3 ersichtlich.

### **4.9 Subgruppenanalyse**

In den vorangegangenen Kapiteln wurden jeweils alle 62 Studienteilnehmer zusammengefasst betrachtet. Wir konnten signifikante Ergebnisse bei Einteilung der Patienten in Gruppen mit „eher benigner“ (keine Durchblutung, eine hiläre/zentrale Vaskularisation oder eine Hypervaskularisation) und „eher maligner“ (subkapsulären, fokal fehlenden und/oder aberranten Gefäßen) Vaskularisation erzielen.

Daher prüften wir für dieses Kriterium die verschiedenen Tumorentitäten jeweils einzeln auf Signifikanz und erstellten Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit in Bezug auf das Vaskularisationsmuster.

#### **4.9.1 Hodgkin Lymphome**

20 Patienten (32,3%) litten zum Zeitpunkt der Diagnose an einem Hodgkin Lymphom (vgl. Kapitel 3.5).

Drei Studienteilnehmer (15,0%) aus dieser Untergruppe wiesen in der Power-Doppler-Sonographie ihres Restlymphoms ein Vaskularisationsmuster mit aberranten, subkapsulären und/oder fokal fehlenden Gefäßen auf, welches wir als „eher maligne“

einstufen. Bei zwei dieser drei Patienten kam es in der Nachbeobachtungszeit zum Rezidiv des Hodgkin Lymphoms (vgl. Abb. 16 und 17). Der Studienteilnehmer, welcher nicht erkrankte, zeigte nach drei Jahren und zehn Monaten keine Anzeichen für ein Rezidiv, gleichwohl sein vorhandenes zervikales Restlymphom von 2,0 x 1,2 cm Größe noch fortbestand.

Die restlichen 17 Personen (85,0%) mit der Diagnose Hodgkin Lymphom zeigten im Power-Mode entweder keine Vaskularisation (n=10), ein hiläres bzw. zentrales Vaskularisationsmuster (n=5) oder eine Hypervaskularisation (n=2). Es wiesen also alle eine Vaskularisation auf, welche wir als „eher benigne“ einstufen.

In dieser Gruppe kam es in vier Fällen (23,5%) nach durchschnittlich 62 Wochen (Median: 62 Wochen; 8 – 118 Wochen) zum Rezidiv des Hodgkin Lymphoms. Von diesen vier Patienten zeigten zwei eine hiläre Vaskularisation und zwei ein avaskuläres Restlymphom in der PDS.

13 Studienteilnehmer (76,5%) mit „eher benigner“ Vaskularisation blieben bis zum Beobachtungsende rezidivfrei (vgl. Abb. 18 und 19). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug 209 Wochen (DS 221 Wochen; Range 84-380 Wochen).

Von den 20 Patienten mit Hodgkin Lymphom bildeten wir zwei Gruppen („eher benigne“ und „eher maligne“ Vaskularisation) und verglichen diese hinsichtlich des weiteren Überlebens ohne Rezidiv ihrer Erkrankung. Die Kaplan-Meier-Kurve der beiden Gruppen ist in Abbildung 15 dargestellt.

In der Nachbeobachtung dieser beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des weiteren rezidivfreien Überlebens. Im Log-Rang-Test ergab sich in der univariaten Analyse ein p-Wert von 0,0417.

In der Cox-Regression zeigte sich, dass Patienten mit Hodgkin Lymphom, deren Referenz-LK vereinzelte Flussmuster im Power-Mode zeigten, ein 5,04-faches Risiko für ein Rezidiv aufwiesen im Vergleich zu Patienten, deren LK keine Gefäße oder ein zentrales/hiläres Vaskularisationsmuster zeigten.

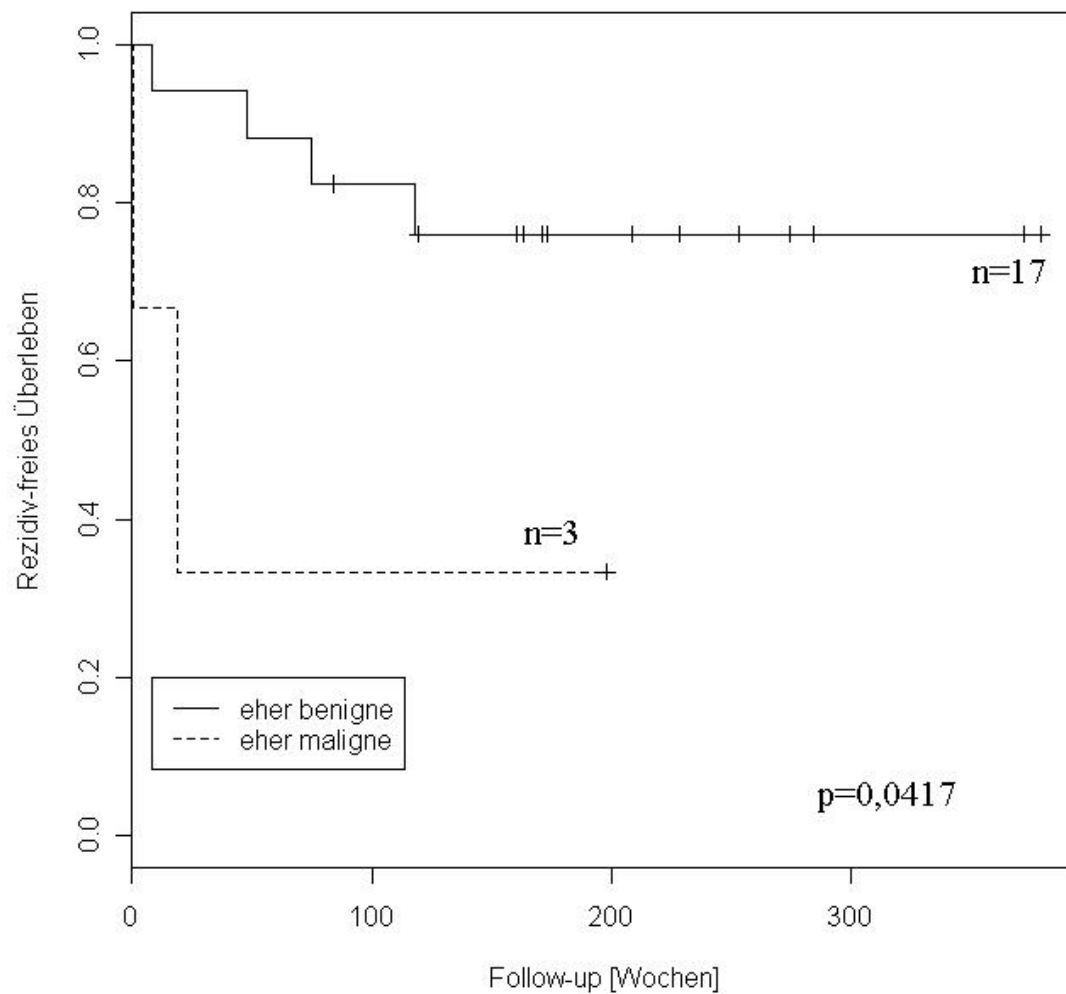


Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit hinsichtlich „eher maligner“ (vereinzelte, subkapsuläre aberrante Gefäße) und „eher benigner“ (kein Fluss, zentraler/hilärer Fluss oder verstärkter Fluss) Vaskularisation in der PDS des größten Residual-LK's bei 20 Patienten mit Hodgkin Lymphom. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten mit „eher benignem“ Vaskularisationsmuster war mit 171 Wochen signifikant länger ( $p=0,0417$ ) als bei Patienten mit „eher maligner“ Vaskularisation (19 Wochen).

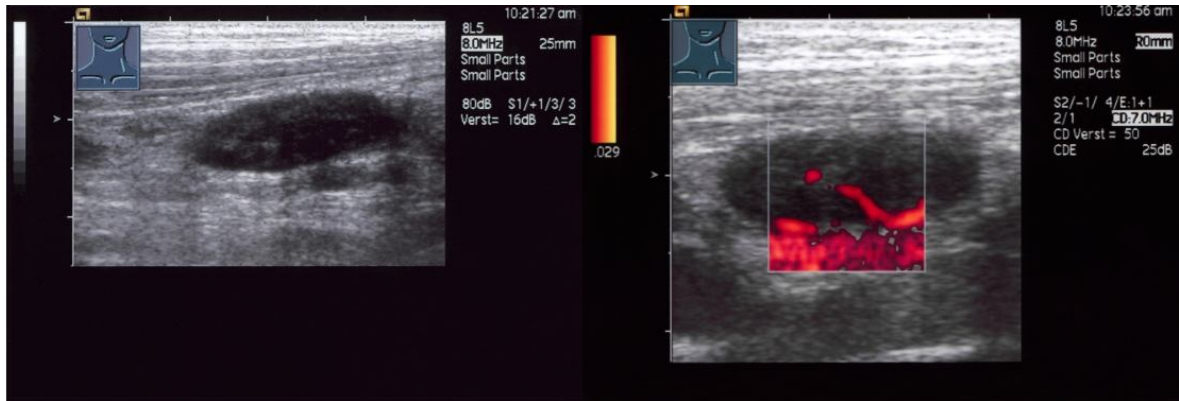


Abb. 16: B-Bild (links) und PDS (rechts) des zervikalen LK eines 19jährigen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom, welche fünf Wochen nach Chemotherapie und allogener Knochenmarkstransplantation erstellt wurden. Zum Zeitpunkt der Sonographie befand sich der Patient in kompletter Remission mit residuellen Auffälligkeiten links zervikal. Auf den Ultraschallbildern ist ein 2,0 x 0,7 cm großer echoarmer, ovaler LK ohne Hiluszeichen mit einem aberranten, teilweise subkapsulären Gefäß zu erkennen. 19 Wochen nach der Untersuchung kam es zu einem Rezidiv der Erkrankung (Progress mit flächenhafter Thoraxwandinfiltration links und malignem Pleuraerguss).

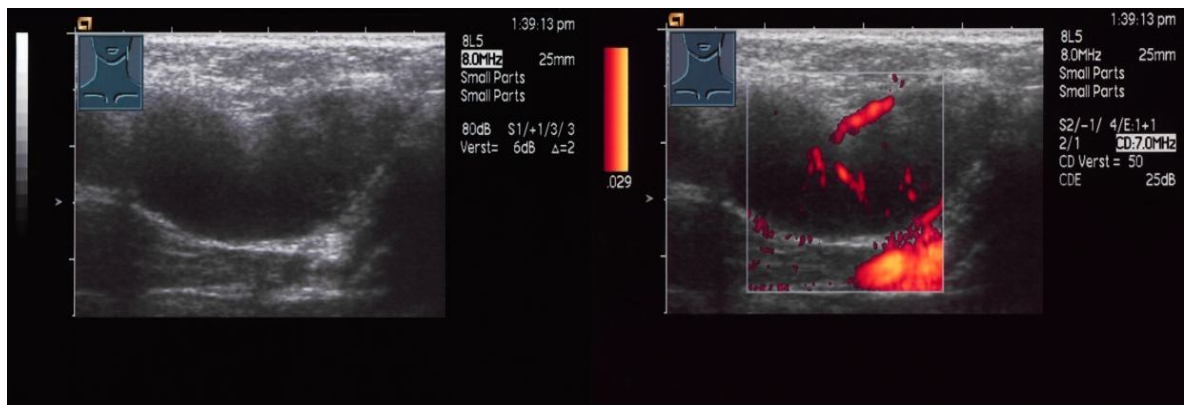


Abb. 17: B-Bild (links) und PDS (rechts) des zervikalen LK einer 18jährigen Patientin mit Hodgkin Lymphom, welche drei Wochen nach Beendigung ihrer Radio-/Chemotherapie und allogener Blutstammzelltransplantation erstellt wurden. Zum Untersuchungszeitpunkt befand sich die Patientin in kompletter Remission mit residuellen Auffälligkeiten links zervikal. Auf dem Ultraschallbild ist das 2,5 x 1,5 cm große echoarme, ovale Restlymphom ohne Hiluszeichen mit einem subkapsulären Gefäß und fokal fehlender Vaskularisation zu erkennen. Bei der Patientin wurde fünf Monate nach der Untersuchung ein Progress des Lymphoms diagnostiziert, an dem sie kurze Zeit später verstarb.

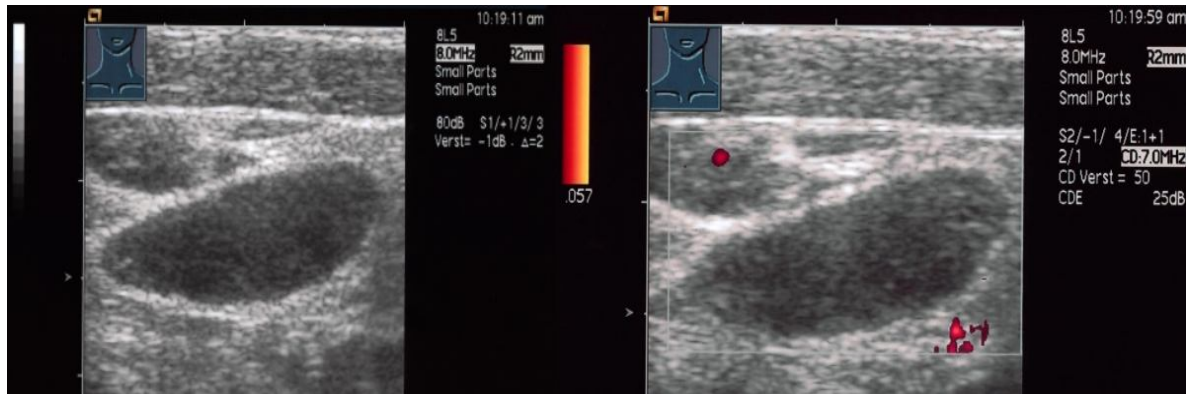


Abb. 18: B-Bild (links) und PDS (rechts) des zervikalen LK's eines 73jährigen Patienten mit Hodgkin Lymphom, welche knapp zwei Jahre nach Beendigung seiner Chemotherapie erstellt wurden. Zum Untersuchungszeitpunkt befand sich die Patientin in kompletter Remission mit einem auffälligen LK links zervikal. Auf dem Ultraschallbild ist das 1,7 x 0,7 cm große echoarme, ovale Restlymphom ohne Hiluszeichen und mit fehlender Vaskularisation im Power-Mode zu erkennen. Vier Jahre nach dieser Untersuchung konnte bei dem Studienteilnehmer kein Rezidiv seiner Erkrankung festgestellt werden.

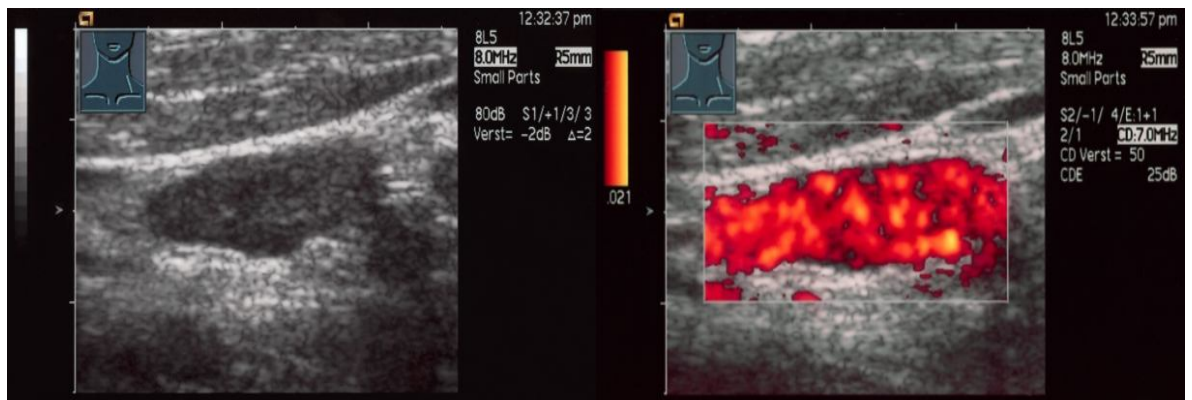


Abb. 19: B-Bild (links) und PDS (rechts) des zervikalen LK's eines 29jährigen Patienten mit Hodgkin Lymphom, welche zwei Wochen nach Beendigung seiner Radio-/Chemotherapie erstellt wurden. Zum Untersuchungszeitpunkt befand sich die Patientin in kompletter Remission mit einem auffälligen LK links zervikal. Auf dem Ultraschallbild ist das 1,5 x 0,6 cm große echoarme, ovale Restlymphom ohne Hiluszeichen und mit starker Hypervaskularisation im Power-Mode zu erkennen. Vier Jahre und fünf Monate nach dieser Untersuchung konnte bei dem Studienteilnehmer kein Rezidiv seiner Erkrankung festgestellt werden.

#### **4.9.2 Indolente Non-Hodgkin-Lymphome**

Die Gruppe der indolenten NHL bestand insgesamt aus 22 Patienten (35,5% des Gesamtkollektivs). Die histologischen Subtypen sind in Kapitel 3.5 näher beschrieben. Fünf Studienteilnehmer aus dieser Gruppe (22,7%) wiesen in der Power-Doppler-Sonographie ein „eher malignes“ Vaskularisationsmuster auf. Vier dieser fünf Patienten (80%) rezidierten nach einem medianen Zeitraum von 67 Wochen (DS 111 Wochen; Range 1-309 Wochen). Eine Patientin mit Mantelzelllymphom und auffälliger Vaskularisation befand sich bis zum Beobachtungsende nach 108 Wochen in kompletter Remission (vgl. Abb. 21).

Die Gruppe der restlichen 17 Personen (77,3%) mit der Diagnose indolentes NHL zeigte im Power-Mode eine „eher benigne“ Vaskularisation. Dazu zählte ein hiläres bzw. zentrales Vaskularisationsmuster (n=5), keine Vaskularisation (n=8) oder eine Hypervaskularisation (n=4).

Bei neun Studienteilnehmern (52,9%) aus dieser Gruppe konnten bis zum Beobachtungsende nach durchschnittlich 211 Wochen (Median 202 Wochen; Range 134-326 Wochen) keine Hinweise auf ein Rezidiv gefunden werden (vgl. Abb. 22).

Acht Patienten (47,1%) erkrankten nach einer medianen rezidivfreien Überlebenszeit von 67 Wochen (DS 84 Wochen; Range 2-208 Wochen) im Verlauf erneut.

Für beide Vaskularisationstypen erstellten wir Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit (Abb. 20) und berechneten im Log-Rang-Test einen statistisch nicht signifikanten p-Wert von 0,222.

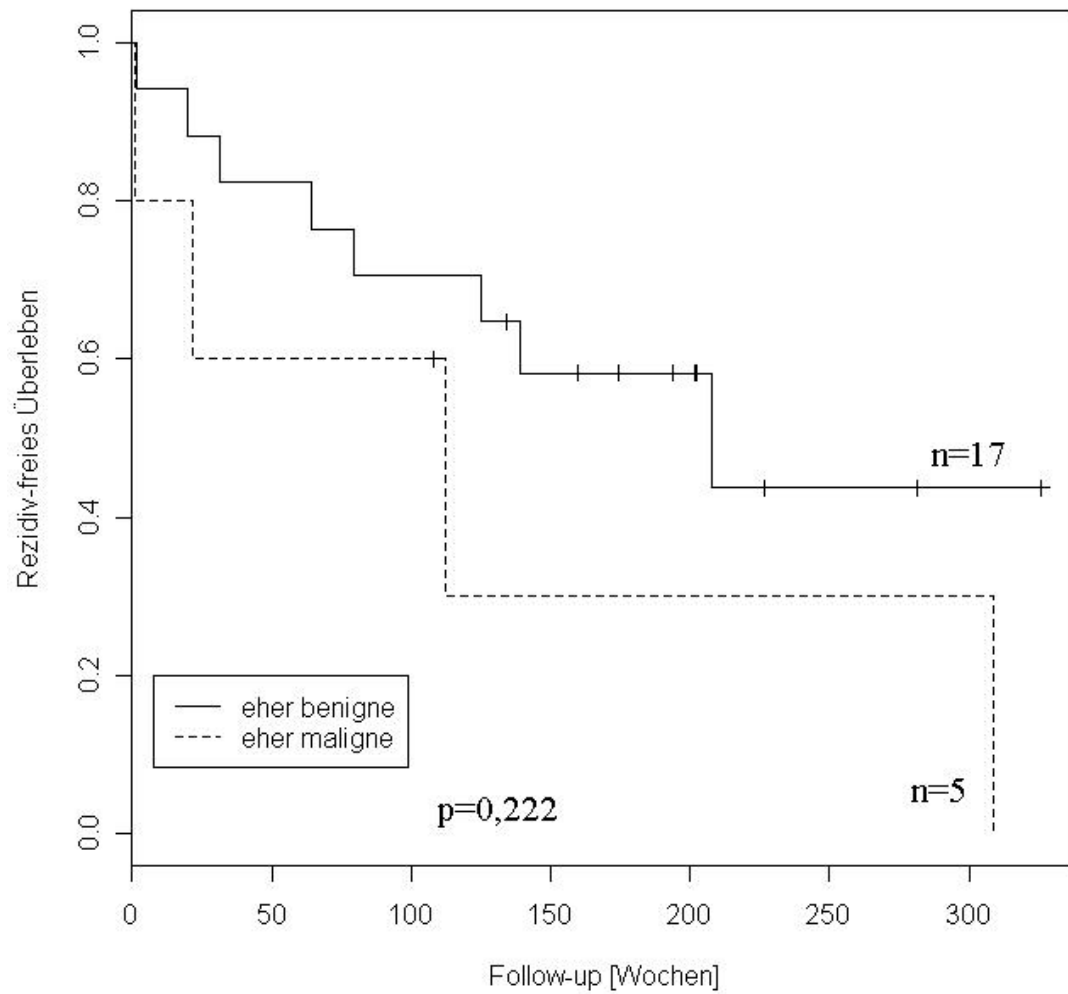


Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit in Bezug auf eine „eher maligne“ (mediane rezidivfreie Überlebenszeit 108 Wochen) und eine „eher benigne“ (mediane rezidivfreie Überlebenszeit 160 Wochen) Vaskularisation in der PDS des größten Residuallymphknotens bei 22 Patienten mit indolentem NHL ( $p=0,222$ ).



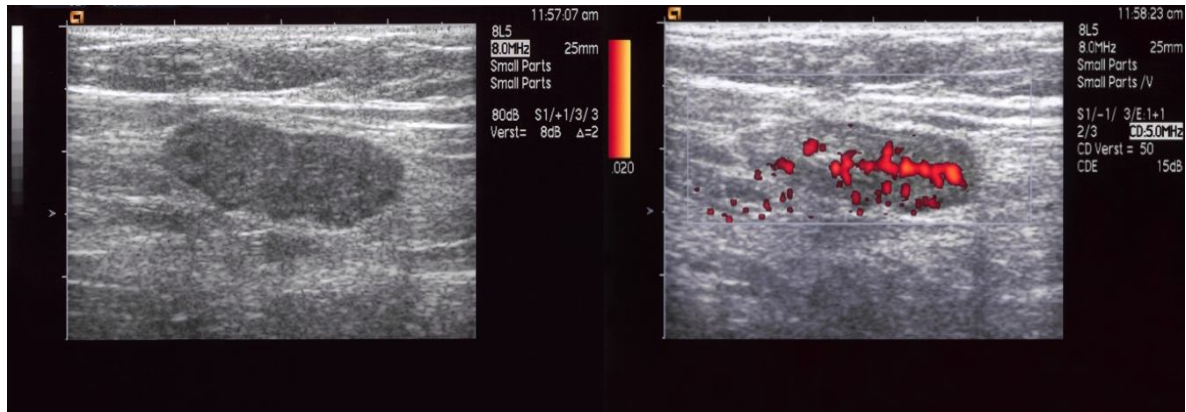


Abb. 21: B-Bild (links) und PDS (rechts) des iliakalen LK einer 48jährigen Patientin mit Mantelzelllymphom. Die Bilder wurden fünf Monate nach Beendigung ihrer Chemotherapie erstellt. Zum Untersuchungszeitpunkt befand sich die Patientin abgesehen von dem abgebildeten auffälligen LK in der rechten Leiste in kompletter Remission. Auf dem B-Bild ist das 2 x 1 cm große, ovale Restlymphom mit angedeutetem Hiluszeichen. Im Power-Mode erscheint eine sowohl zentrale/hiläre als auch subkapsuläre und fokale fehlende Vaskularisationsmorphologie. Über zwei Jahre nach dieser Untersuchung konnte bei der Studienteilnehmerin kein Rezidiv ihrer Erkrankung festgestellt werden.

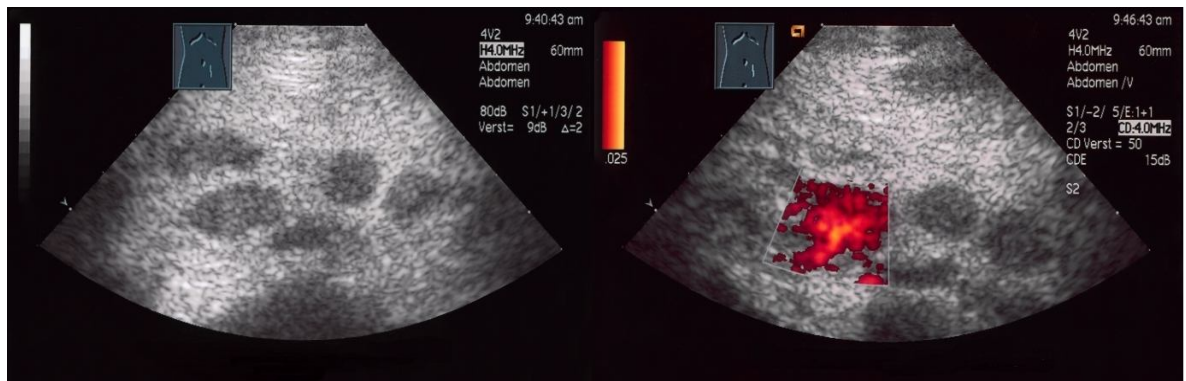


Abb. 22: B-Bild (links) und PDS (rechts) von multiplen mesenterialen LK im Abdominalraum einer 53jährigen Patientin mit M. Castleman (plasmazellreiche Form). Die Bilder wurden zwei Monate nach Beendigung von sechs Zyklen Chemotherapie (CHOP) erstellt. Die eingeleitete zytostatische Therapie führte nicht zu einer Größenreduktion der abdominellen LK. Exemplarisch ist im Power-Mode die starke Vaskularisation des größten abdominellen LK dargestellt. Dieser erscheint im B-Bild oval, weist keine Hilusstruktur auf und misst 2,5 x 1,2 cm. Bei der letzten Verlaufskontrolle ca. drei Jahre später waren die abdominellen LK in der Größe unverändert vorhanden, Hinweise auf einen Progress fanden sich nicht (No Change).

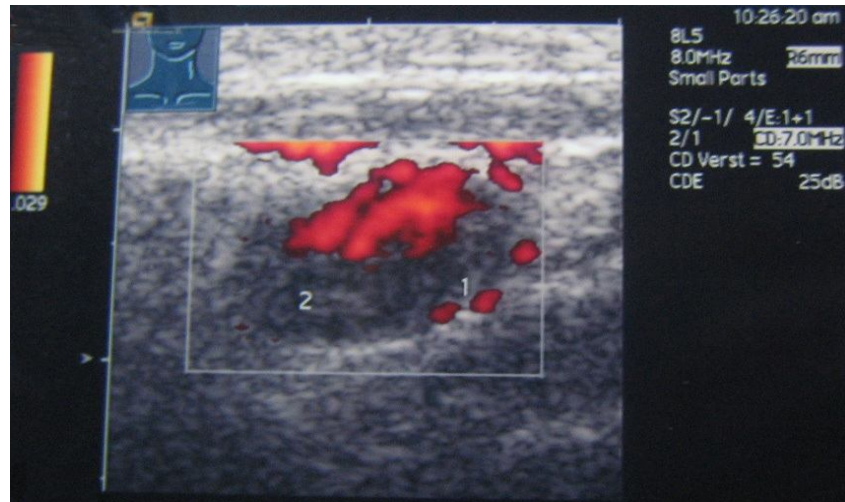


Abb. 23: Power-Mode-Sonographie des 1,2 x 0,6 cm großen, echoarmen zervikalen LK einer 57jährigen Patientin mit follikulärem Lymphom nach Chemotherapie, welche drei Jahre vor dieser Aufnahme abgeschlossen wurde. Posttherapeutisch befand sich die Patientin in stabiler partieller Remission bis sie sechs Jahre später einen therapiebedürftigen Progress (zervikal) ihrer Erkrankung erlitten hat. Auf dem Bild sind sowohl subkapsuläre (1) als auch fokale fehlende (2) Gefäße zu erkennen.

#### 4.9.3 Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

Von den insgesamt 62 Patienten der Studie litten zwölf (19,4 %) an einem aggressiven NHL (vgl. die histologischen Subtypen in Kapitel 3.5).

Drei der Patienten mit aggressivem NHL (25,0 %) wiesen in der Power-Doppler-Sonographie Gefäße auf, die wir einem „eher malignen“ Vaskularisationsmuster zuwiesen. Bei allen drei Patienten wurde der betroffene LK histologisch untersucht. Zwei wiesen ein Rezidiv ihrer Erkrankung auf (vgl. Abb. 25). Bei der verbliebenen Studienteilnehmerin handelte sich um eine Abszendierung ihres vergrößerten Leisten-LK's (vgl. Abb. 26). Bei ihr konnten in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren keine Hinweise auf ein Rezidiv gefunden werden.

In neun Fällen fanden wir im Power-Mode entweder keine Gefäßdarstellung (n=7) oder ein zentrales/hiläres Vaskularisationsmuster (n=2). Bei drei Patienten (33,3 %) kam es während der Nachbeobachtung zum Rezidiv, welches direkt nach der Sonographie, fünf Wochen später und ein Jahr später diagnostiziert wurde.

Bei sechs Studienteilnehmern (66,7 %) mit „eher benigner“ Vaskularisation wurde bis zum Beobachtungsende nach durchschnittlich 103 Wochen (Median 199 Wochen) kein Rezidiv diagnostiziert (vgl. Abb. 27). Eine Patientin aus dieser Gruppe verstarb am Tag nach der Untersuchung. Der auffällige zervikale LK wurde vorher jedoch histologisch untersucht und als Narbengewebe ohne lymphomatische Zellen beurteilt.

Im statistischen Vergleich hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs zeigte sich bei den beiden Gruppen von drei und neun Personen im Log-Rang-Test ein nicht-signifikanter p-Wert von 0,267.

In Abb. 24 sind die Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit dargestellt.

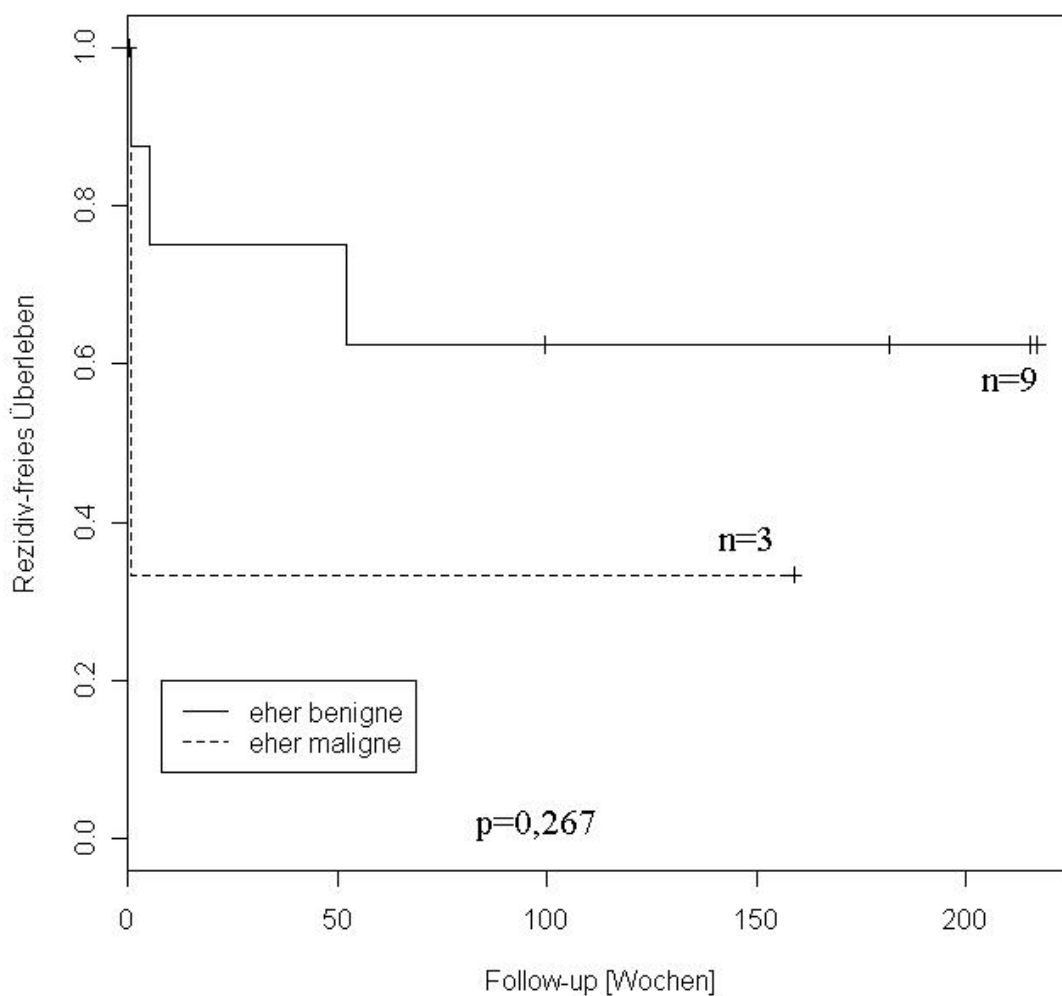


Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit in Bezug auf eine „eher maligne“ und eine „eher benigne“ Vaskularisation in PDS des größten Residual-LK bei zwölf Patienten mit aggressivem NHL. Patienten mit „eher benigner“ Vaskularisation wiesen zwar mit 99 Wochen eine längere mediane rezidivfreie Überlebenszeit als Patienten mit „eher maligner“ Vaskularisation (1 Woche) auf, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant.

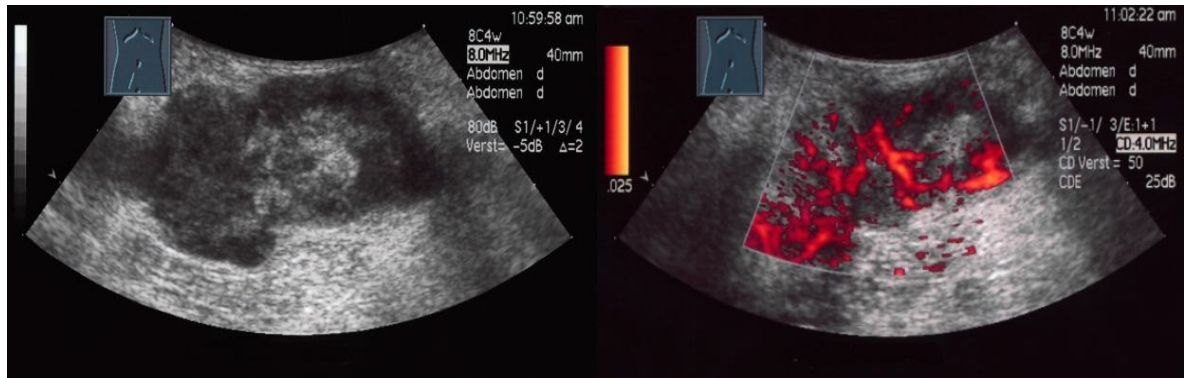


Abb. 25: B-Bild (links) und PDS (rechts) des Restlymphoms in der rechten Leiste eines 82jährigen Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (plasmazellreiche Form). Die Bilder wurden zwei Wochen nach Beendigung der Chemotherapie (CHOP, sechs Zyklen) und Bestrahlung des Leistenlymphoms erstellt. Die Therapie führte nicht zu einer Größenreduktion des Lymphoms (No Change). Der 4,0 x 3,0cm große LK erscheint im B-Bild unscharf begrenzt, peripher echoarm mit echoreichen Arealen zentral. In der histologischen Aufarbeitung des LK zeigten sich Infiltrate des großzelligen NHL mit ausgedehnten nekrotischen Arealen. Drei Monate später verstarb der Patient aufgrund bei Tumorprogress.

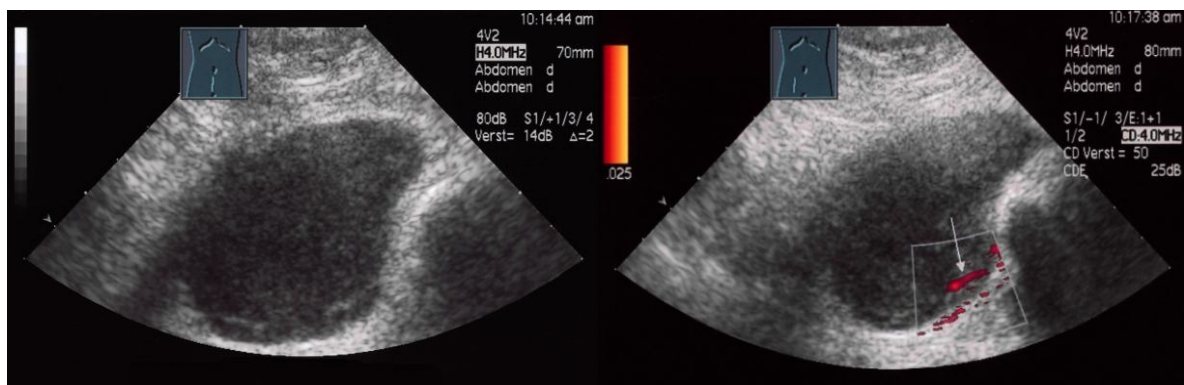


Abb. 26: B-Bild (links) und PDS (rechts) des iliakalen LK einer 74jährigen Patientin mit großzelligem B-Zell-Lymphom. Zum Diagnosezeitpunkt wies die Patientin einen großen retroperitoneal gelegenen „bulky“ Tumor mit multiplen paraaortalen und iliakalen LK auf (Stadium II A nach Ann Arbor). Nach sechs Zyklen CHOP und nachfolgender Radiatio zeigte sich zwei Wochen nach Therapieende lediglich noch der oben abgebildete Restbefund eines iliakalen LK. Dieser misst 6,0 x 5,0cm, zeigt eine eher rundliche Form und ist stark echoarm. Im Power-Mode zeigt die Formation ein subkapsuläres Gefäß. Zwei Wochen nach der Untersuchung wurde der LK chirurgisch entfernt. Die Histologie zeigte eine Abszondierung innerhalb des Residual-LK mit komplett nekrotisch-lymphoidem Gewebe, bakterieller Besiedlung und florid-resorptiver Entzündung. Vitale Lymphomzellen waren nicht vorhanden. Bei der letzten Verlaufskontrolle, drei Jahre später, zeigte die Patientin keine Hinweise auf ein Rezidiv ihrer Krebserkrankung.



Abb. 27: B-Bild (links) und PDS (rechts) des submentalen LK einer 52jährigen Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom. Die Bilder wurden ein Jahr und drei Monate nach Beendigung ihrer Radio-/Chemotherapie erstellt. Zum Untersuchungszeitpunkt befand sich die Patientin klinisch in kompletter Remission. Im B-Bild ist ein 1,0 x 0,8 cm großer echoarmer, rundlicher LK mit angedeutetem Hiluszeichen zu erkennen. Die Power-Mode-Sonographie detektiert ein hiläres Vaskularisationsmuster. Dreieinhalb Jahre nach dieser Untersuchung konnte bei der Studienteilnehmerin kein Rezidiv ihrer Erkrankung festgestellt werden.

#### 4.9.4 Solide Tumoren

Acht Studienteilnehmer (12,9%) unseres Gesamtkollektivs litten zum Zeitpunkt der Diagnose an einem soliden malignen Tumor mit mindestens einem befallenen LK. Die einzelnen Tumoren sind in Kapitel 3.5 aufgelistet.

Wie die einzelnen Gruppen der Lymphome teilten wir auch die Entität der soliden Tumoren hinsichtlich ihres Vaskularisationsmusters in zwei Gruppen auf.

50% der Patienten (n=4) mit solidem Tumor zeigten in der PDS ihres vergrößerten LK ein „eher malignes“ Vaskularisationsmuster. Alle vier Patienten dieser Gruppe rezidierten im Verlauf, durchschnittlich nach neun Wochen (Range 4-17 Wochen).

Die anderen vier Patienten zeigten in der PDS keine Gefäße. Drei dieser Patienten rezidierten nach durchschnittlich neun Wochen. Ein Patient zeigte bis zum Beobachtungsende nach vier Jahren keine Hinweise auf ein Rezidiv. Er wies einen kleinen (1,0 cm x 0,8cm), avaskulären Leisten-LK, bei Zustand nach Rezidiv eines Analrandkarzinoms auf.

Für die beiden Gruppen erstellten wir Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit (Abb. 28) und berechneten im Log-Rang-Test einen statistisch nicht-signifikanten p-Wert von 0,410.

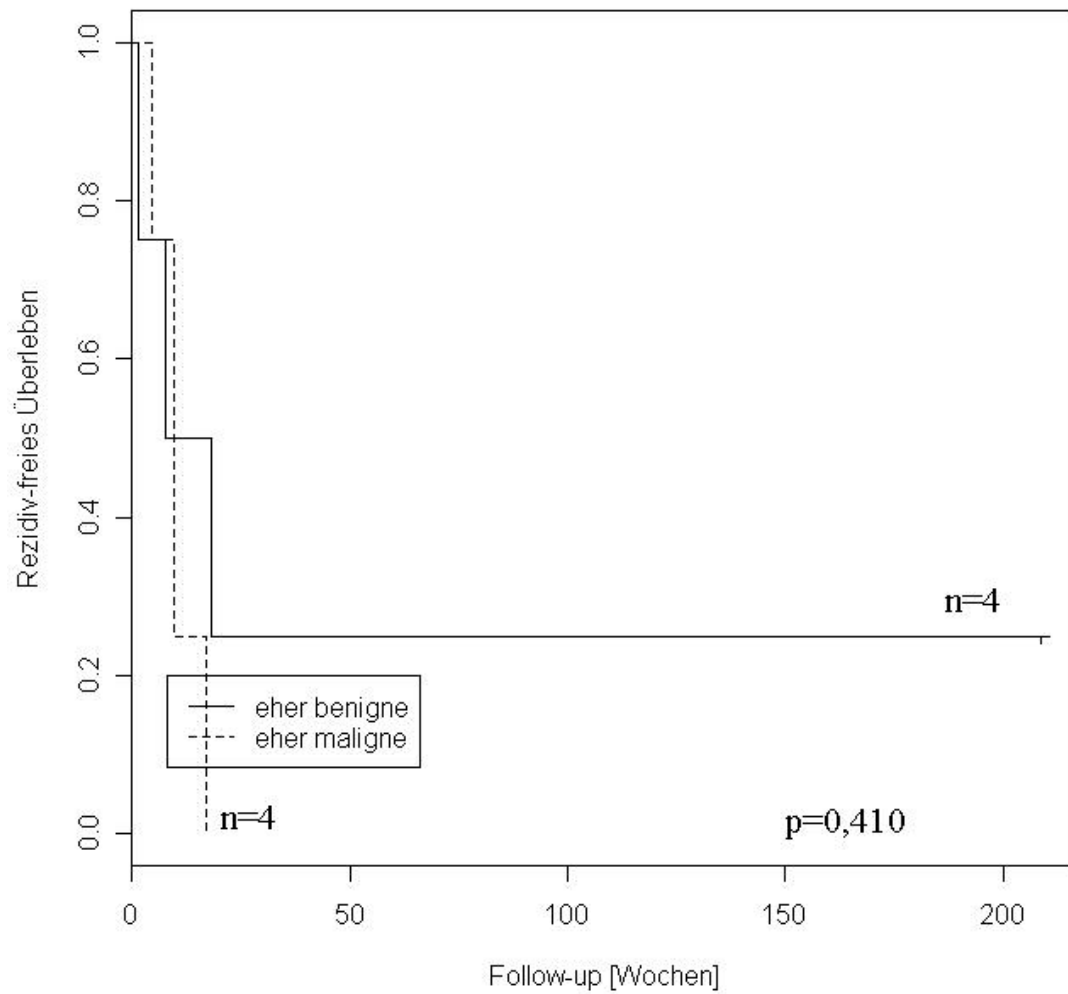


Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit in Bezug auf eine „eher maligne“ (median rezidivfreie Überlebenszeit 9 Wochen) und eine „eher benigne“ Vaskularisation (median rezidivfreie Überlebenszeit 13 Wochen) in der PDS des größten Residual-LK bei acht Patienten mit einem Karzinom.



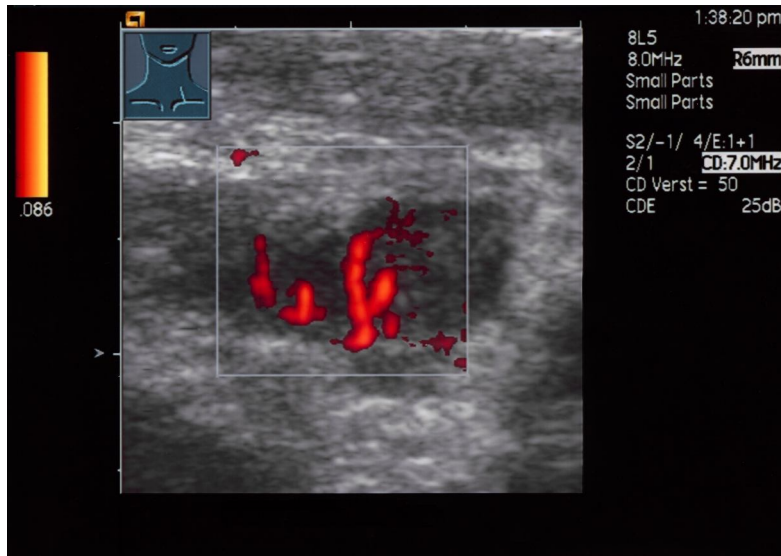


Abb. 29: PDS des supraclavikulären LK eines 31jährigen Patienten mit Seminom des Hodens. Die Aufnahmen wurden drei Monate nach Radio-/Chemotherapie des ersten Rezidivs seiner Erkrankung erstellt. Es ist eine ca. 2 x 1 cm große, echoarme, unscharf begrenzte Formation zu erkennen. Der Power-Mode detektiert subkapsuläre und fokale fehlende Gefäße. Kurze Zeit später wurde bei dem Patienten das zweite Rezidiv des Seminoms diagnostiziert.

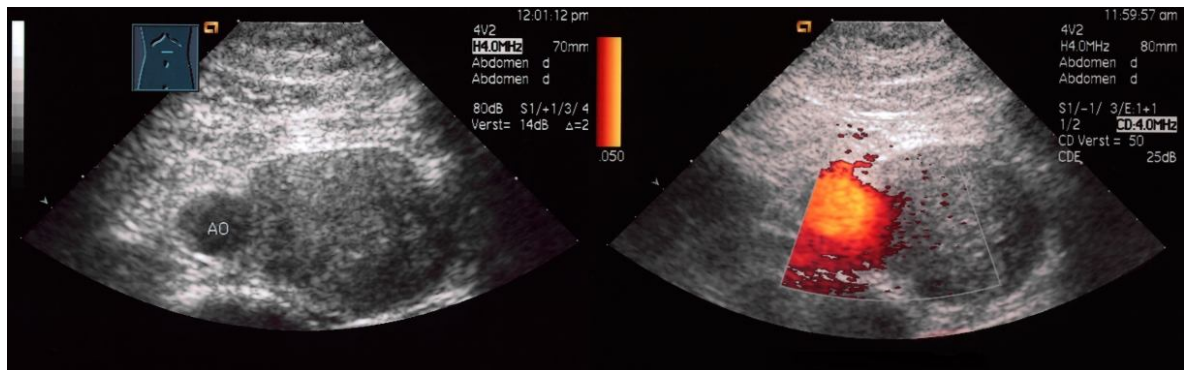


Abb. 31: B-Bild (links) und PDS (rechts) des paraaortalen Restlymphoms eines 21jährigen Patienten mit Hodenmisch tumor. Die Bilder wurden sieben Wochen nach Beendigung der Chemotherapie, welche zur partiellen Remission führte, erstellt. Auf dem B-Bild ist das 7 x 5 cm große, rundliche Restlymphom zu sehen. Im Power-Doppler stellt sich lediglich der starke Blutfluss der Aorta dar, das Restlymphom erscheint avaskulär. Bei dem Patienten wurde ein Rezidiv der Erkrankung diagnostiziert, an dem er eineinhalb Jahre später verstorben ist.

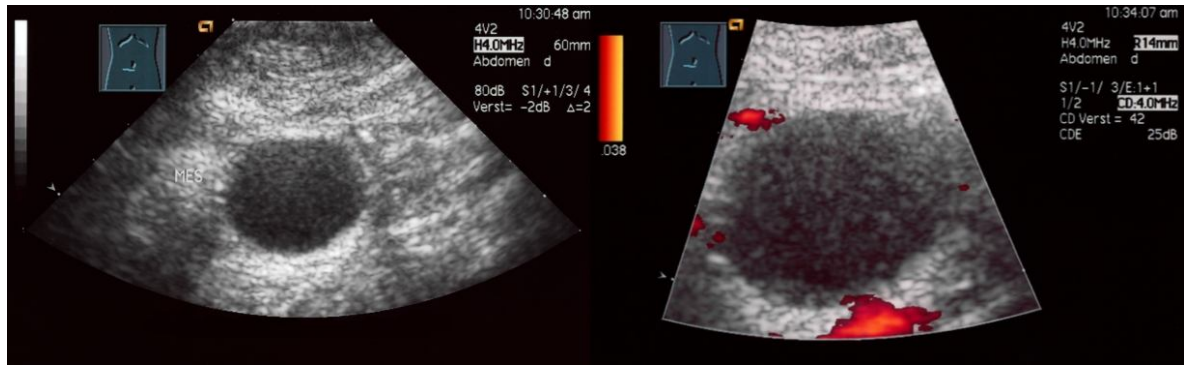


Abb. 31: B-Bild (links) und PDS (rechts) des paraaortalen vergrößerten LK einer 71jährigen Patientin mit Ovarialkarzinom. Die Krebserkrankung (initial Stadium p T3B) wurde vier Jahre zuvor diagnostiziert. Der Primärtumor wurde reseziert und es erfolgte eine adjuvante Chemotherapie. Zwei Jahre später kam es zum abdominalen Rezidiv, welches mit Taxol und Carboplatin behandelt wurde. Die Aufnahmen wurden drei Wochen nach Abschluss der Therapie erstellt. Auf dem B-Bild ist eine echoarme, pseudozystisch erscheinende 3,0 x 2,5 cm große Formation zu erkennen. Im Power-Mode ist keine Vaskularisation nachweisbar. Acht Wochen später wurde bei der Patientin ein paraaortaler Progress diagnostiziert.



## **5 Diskussion**

Nach Therapie von malignen Lymphomen und lymphogen metastasierten Karzinomen stellen residuelle LK-Vergrößerungen hinsichtlich der Prognose und damit verbundenen Notwendigkeit weiterer therapeutischer Maßnahmen ein diagnostisches Dilemma dar. Denn seit den Arbeiten von CANELLOS (1988) ist bekannt, dass residuale LK-Vergrößerungen nicht unbedingt auf aktive Tumorzellen hindeuten, sondern dass dieses Gewebe auch aus „inaktivem“ Narbengewebe bzw. Nekrose bestehen kann.

In der Vergangenheit beschäftigten sich diverse Studien damit, Hinweise auf vitale Tumorzellen bildgebend zu erkennen. Hauptsächlich wurde versucht, mittels PET die Dignität und damit die Prognose von Patienten mit residual vergrößerten LK nach Therapie abzuschätzen (z. B. SPAEPEN 2001, NAUMANN 2001, ZINZANI 2004).

Häufig zeigt sich eine Diskrepanz zwischen Bildgebung und klinischem Verlauf. Diesbezüglich stellt in der Praxis die bioptische Entnahme von Gewebe nur selten eine Alternative dar. Bei insgesamt hoher Trefferquote primärer Diagnosen zeigt die histologische Aufarbeitung von Gewebe unter Therapie eine hohe Rate falsch-negativer Befunde (KLOSE 1988, WESCOTT 1988).

In der vorliegenden Arbeit soll der Stellenwert der Vaskularisation, gemessen durch die PDS, nach Therapie eines Lymphoms bzw. soliden Tumors mit lymphogenen Metastasen näher untersucht werden. Außerdem soll geprüft werden, ob die Größe, die Form oder das Vorhandensein eines echogenen Hiluszeichens bei vergrößerten LK nach der Therapie bezüglich des weiteren rezidivfreien Überlebens Signifikanz aufweisen.

### **5.1 Lymphknotengröße**

Die LK-Größe ist in der Diagnostik und im Staging von malignen Erkrankungen das Hauptkriterium hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung (TSCHAMMLER 1991, STEINKAMP 1993, MENDE 1996, DEWES 1996).

Residuale LK-Vergrößerungen nach Radio- und/oder Chemotherapie werden bei bis zu 85 % der Patienten mit Hodgkin Lymphom, die auf die Therapie ansprechen, gefunden (RANKIN 1999). Im Falle der Non-Hodgkin-Lymphome sind es 40 % (RANKIN 1999). Insgesamt erkranken nur 18 % dieser Patienten an einem Rezidiv (FRONT 1995).

Die Patienten in unserer Studiengruppe wiesen LK zwischen einem und zwölf cm auf. Die mediane Größe der residualen LK-Vergrößerung betrug zwei Zentimeter.

Wir teilten die Gruppe in zwei Untergruppen hinsichtlich der LK-Größe auf. Wir konnten zeigen, dass die Studienteilnehmer mit einem LK-Maximaldurchmesser größer als 2 cm nicht häufiger rezidierten als Studienteilnehmer mit LK kleiner als 2 cm ( $p=0,258$ ). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen aus anderen Studien:

RODRIGUEZ-CATARINO (2000) konnte in einer Untersuchung von 37 Patienten mit aggressivem NHL CT-kontrolliert zeigen, dass die Lymphomgröße weder bei Diagnose noch nach Therapieende einen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hatte.

SURBONE (1988) beobachtete in einer Studie mit 241 Patienten und aggressivem NHL bei 72 Patienten ein abdominelles Restlymphom nach Chemotherapie. Im Verlauf kam es innerhalb dieser Gruppe nur bei drei Teilnehmern zu einem Rezidiv. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass nicht-größenprogrediente abdominale Restlymphknoten bildgebend verlaufskontrolliert werden können ohne dass eine sofortige histologische Aufarbeitung des vergrößerten LK notwendig ist. Des Weiteren wurde keine Korrelation bezüglich der initialen LK-Größe und der des Restlymphoms mit einem späteren Rezidiv gefunden.

HORWICH (1997) führte eine retrospektive Studie bei 45 Patienten mit fortgeschrittenem Seminom nach Chemotherapie durch. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Größe der residualen LK nach Therapie keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hat.

Diese und unsere Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass bei residualen LK-Vergrößerungen der Maximaldurchmesser als Verlaufs- und Prognoseparameter nach Therapie die Häufigkeit eines Rezidivs schlecht voraussagen kann.

## **5.2 Lymphknotenform**

In früheren Diagnosestudien konnte gezeigt werden, dass „ovale“ LK mit einem Solbiati-Index  $\geq 2$  „eher benigne“ sind. Im Gegensatz zu „runden“ LK mit einem Solbiati-Index  $< 2$ , welche „eher maligne“ sind (SOLBIATI 1992, AHUJA 2003, VASSALLO 1992, VASSALLO 1993). Die aktuelle Literatur befasst sich hierbei lediglich mit sonographierten LK vor der histologischen Diagnosestellung. Ob die Form des Lymphknotens bei vorhandenen residuellen Veränderungen nach Therapieende eine Rolle hinsichtlich der Dignität spielt, ist bisher nicht untersucht worden.

Wir teilten die Gruppe unserer Studienteilnehmer in Patienten mit eher ovalen LK (Solbiati-Index  $\geq 2$ ) und eher rundem LK (Solbiati-Index  $< 2$ ) nach Therapieende ein. Wir konnten zeigen, dass die Patienten mit einem eher runden LK nicht signifikant häufiger oder früher rezidivieren als Patienten mit einem eher ovalen LK (p-Wert im Log-Rang-Test 0.347).

Ein Grund für fehlende Signifikanz des Kriteriums „Form des LK“ in der Therapiebeurteilung könnte die Tatsache sein, dass der LK durch die Tumorzellen in seiner Architektur bereits vor Therapie umgebaut worden ist. Die Radio-/Chemotherapie hat dann zwar bestenfalls die Tumorzellen zum Absterben gebracht, der LK ist danach jedoch durch Fibrosierung und Nekrose dauerhaft in der Form verändert. Ein weiterer Grund ist, dass gerade maligne Lymphome in bis zu 20 % der Fälle bereits vor Therapie einen Solbiati-Index größer als zwei aufweisen (MENDE 1997).

Die LK-Form kann zwar in der Diagnostik von LK-Vergrößerungen die Treffsicherheit der Sonographie auf bis zu 92 % erhöhen (STEINKAMP 1994), ist jedoch wahrscheinlich nicht in der Lage, Aussagen hinsichtlich der Dignität residual vergrößerter LK nach Therapie zu machen.

### **5.3 Hiluszeichen**

Frühere Studien konnten zeigen, dass der Nachweis einer echoreichen Hilusstruktur in 75-100 % der Fälle mit benignen Lymphknoten verbunden ist. Lymphome zeigen sich demnach in 72 % der Fälle ohne Hilus, Metastasen zu 69-95 % (AHUJA 1997, AHUJA 1995, YING 1996, YING 1998). In diesen Fällen gelangen maligne Zellen über die peripheren kortikalen Lymphgefäße in den LK. Im späteren Stadium wird der Hilus befallen, so dass er zerstört wird und nicht mehr nachweisbar ist (NARDI 1990). In der Literatur wird beschrieben, dass bei erfolgreicher Therapie eines Lymphoms bereits nach 3-4 Tagen der Herd beginnt, echoreicher zu werden (BROCKMANN 1985). Jedoch fehlen diesbezüglich Studien, die das Ansprechen eines Lymphoms unter Therapie genauer dokumentieren.

Ob eine (wieder)vorhandene Hilusstruktur nach Therapie eines Lymphoms oder Karzinoms eine Rolle spielt, ist bisher ebenso noch nicht untersucht worden. In unserer Studie fanden wir bei 26 % der Studienteilnehmer eine echoreiche Hilusstruktur in den residual vergrößerten LK, 74 % der Patienten wiesen kein Hiluszeichen auf. In der Nachbeobachtung der Gruppen fand sich kein Unterschied hinsichtlich des rezidivfreien

Überlebens ( $p=0,127$ ). Unserer Meinung nach ist der Nachweis eines echoreichen Hilus in der Dignitätsbeurteilung von residualen LK-Vergrößerungen wenig hilfreich. Es fehlen jedoch größere Studien, die die Sonomorphologie des befallenen LK vor Therapie bis zum Therapieende dokumentieren.

## **5.4 Vaskularisation**

Wie in Kapitel 5.1 beschrieben, hat die alleinige Verwendung des Maximaldurchmessers, als Dignitätskriterium für residuale LK-Vergrößerungen nach Therapie, keine hohe Aussagekraft. Infolgedessen ist für die bessere Einschätzung des Therapieerfolgs weitere Bildgebung notwendig. Bereits 1971 stellte FOLKMAN die Hypothese auf, dass das Tumorwachstum von der Angiogenese, der Bildung neuer Blutgefäße, abhängig ist. Knapp 20 Jahre später konnte er beweisen, dass, durch das Ausbleiben der Vaskularisation, das Tumorwachstum stagniert (FOLKMAN 1990).

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass die PDS ein exzellentes non-invasives bildgebendes Verfahren ist, um einen Blutfluss im Gewebe und damit Tumervaskularität darzustellen (DONNELLY 2001, FLEISCHER 2004).

Klinische Studien konnten deutlich machen, dass durch dopplersonographische Flussmessungen in vergrößerten LK sehr gute Aussagen hinsichtlich der Dignität der LK-Vergrößerung gemacht werden können (ADIBELLI 1998, DRAGONI 1999, TSCHAMMLER 1991 und 1998, RAFFAELLI 1996, WU 1998). Bisher wurde jedoch noch nicht untersucht, welchen Stellenwert die farbkodierte Doppler-/ Power-Mode-Sonographie in der Beurteilung von residualen LK-Vergrößerungen nach Therapie maligner Lymphome und Karzinome aufweist.

Dieser Fragestellung gingen wir in unserer Studie nach. Bei insgesamt 62 Patienten mit malignem Lymphom oder Karzinom und residual vergrößertem LK wurde mittels PDS versucht, Flussmuster in den vergrößerten LK darzustellen.

Bei 33 Studienteilnehmern konnten in der PDS Flusssignale nachgewiesen werden. In den restlichen 29 Fällen zeigte sich kein Flussmuster. In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des weiteren rezidivfreien Überlebens in beiden Gruppen ( $p=0,161$ ).

TSCHAMMLER konnte in einer Dignosestudie zur Dignitätsbeurteilung vergrößerter LK zeigen, dass mit Hilfe der FDS und der festgestellten Flussmuster in 88 % der Fälle die richtige Diagnose gestellt werden kann (1998). In Anlehnung an Kapitel 2.2.2.6

bildeten wir hinsichtlich der Flussmuster zwei Gruppen. Falls sich der LK hypervaskularisiert, ohne Fluss oder mit zentralem/hilärem Flussmuster darstellte, nahmen wir an, dass es sich um eine benigne vergrößerte residuale LK-Vergrößerung handelte. Falls wir vereinzelte, aberrante oder fokal fehlende Flussmuster detektieren konnten, nahmen wir Malignität an (vgl. Abb. 3).

In der weiteren Nachbeobachtung dieser beiden Gruppen zeigte sich, dass deren Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier sich im Verlauf signifikant unterschieden ( $p=0,00185$ ). Zeigte der Power-Mode vereinzelte, aberrante oder subkapsuläre Gefäße („eher maligne“), so war die mediane rezidivfreie Überlebenszeit mit 17 Wochen signifikant kürzer als bei Patienten, deren LK keine oder eine zentrale/ hiläre Vaskularisation („eher benigne“) aufwies (160 Wochen). Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit „eher malignem“ Flussmuster, im Verlauf zu rezidivieren, war 3,5fach höher als bei Patienten mit „eher benignem“ Flussmuster.

## **5.5 Konsequenzen der Ergebnisse**

In dieser Studie wurde bei 62 Pat. mit residualen LK-Vergrößerungen nach Radio-/ Chemotherapie das Referenzlymphom sonographisch untersucht. Für die Größe, die Form und ein vorhandenes Hiluszeichen konnte kein signifikanter Unterschied im weiteren rezidivfreien Überleben der Patienten gezeigt werden. Ebenso konnte kein Unterschied bei positivem oder negativem Flussnachweis in der PDS gefunden werden. Bei der Analyse der Art der Flussmuster und nachfolgender Einteilung der Gruppen nach TSCHAMMLER in „maligne“ und „benigne“ LK konnten wir hinsichtlich des weiteren rezidivfreien Überlebens signifikante Unterschiede in beiden Gruppen sehen.

In der Power-Doppler-Sonographie des jeweiligen größten Residuallymphknotens zeigte sich bei 15 Patienten ein einzelntes Vaskularisationsmuster mit aberranten, subkapsulären oder fokal fehlenden Gefäßen. 80 % der Studienteilnehmer ( $n=12$ ) in dieser Gruppe rezidivierten nach einer medianen rezidivfreien Überlebenszeit von 9 Wochen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei 47 Patienten kein Fluss, ein verstärkter Fluss oder ein zentrales/hiläres Flussmuster. 62 % der Studienteilnehmer ( $n=29$ ) blieben während dem durchschnittlichen medianen Überlebenszeitraum von 202 Wochen rezidivfrei. Die weiteren rezidivfreien Überlebenszeiten in beiden Gruppen unterschieden sich signifikant ( $p<0,005$ ).

Unsere Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass die Analyse der Vaskularisation (in der PDS) bei der Beurteilung residual vergrößerter LK bei Patienten mit malignem Lymphom oder Karzinom einen ähnlich hohen Stellenwert haben könnte wie in der Diagnostik von LK-Vergrößerungen ohne Malignom in der Vorgeschichte.

Der Vorteil der Sonographie besteht darin, dass sie überall verfügbar, kostengünstig und das am wenigsten invasive bildgebende Verfahren ist. Ein großer Nachteil ist die hohe Untersucherabhängigkeit. Problematisch ist außerdem der eingeschränkte Einsatz der Sonographie im thorakalen, vertebrealen oder intrakraniellen Bereich. Auch die Dokumentationsmöglichkeit ist im Gegensatz zu jener der Schnittbildverfahren reduziert, da der wesentliche Teil der Informationen in der Dynamik der Schallkopfführung liegt.

Wie schon zuvor erwähnt, hat die Größe der residualen LK-Vergrößerung nur eine geringe Aussagekraft. Für das Staging maligner Lymphome und Karzinome stellt die CT das Standardverfahren dar und weist diesbezüglich Sensitivitäten und Spezifitäten von bis zu 95% (MUNKER 1995) auf. Für die endgültige Therapiebeurteilung reicht dieses Verfahren jedoch nicht aus, da bei vorhandenem Resttumor die Differenzierung zwischen Fibrose und vitalen Tumorzellen nicht möglich ist.

Diesbezüglich wurde in diversen Studien der Stellenwert der FDG-PET hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung von residuellen LK-Vergrößerungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das derzeit sensitivste und spezifischste bildgebende Verfahren die FDG-PET darstellt (JERUSALEM 2005). Durch die Kombination von der FDG-PET mit der CT konnten, durch eine bessere anatomische Darstellung der vergrößerten LK, die Ergebnisse weiter verbessert werden. FREUDENBERG konnte 2003 in einer Studie mit 27 Patienten, die an einem malignen Lymphom litten, eine Sensitivität von 93 % sowie eine Spezifität von 100 % für ein korrektes Reststaging erzielen.

Um den Stellenwert der PDS in der Beurteilung von residualen LK-Vergrößerungen nach Therapie bei Patienten mit malignem Lymphom oder solidem Tumor besser zu evaluieren, sind weitere Studien, möglichst auch mit vergleichender CEUS, notwendig. Des Weiteren sollte dann auch der vergrößerte LK vor Therapiebeginn (power-doppler-) sonographisch hinsichtlich der Größe, Form, des Hiluszeichens und der Vaskularisation untersucht werden.

## 6 Zusammenfassung

Residuale Lymphknotenvergrößerungen bei Patienten mit malignem Lymphom oder lymphogen metastasiertem Karzinom stellen für den behandelnden Arzt ein diagnostisches und damit prognostisches Dilemma dar. Vergrößerte Lymphknoten nach Radio-/Chemotherapie können sowohl vitale Tumorzellen enthalten als auch aus posttherapeutischem Narbengewebe bestehen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Stellenwert der Power-Doppler-Sonographie in der Dignitätsbeurteilung vergrößerter Lymphknoten nach Therapie näher untersucht. Außerdem soll geprüft werden, inwieweit die Größe, die Form und das Vorhandensein eines Hiluszeichens bei Patienten mit vergrößertem Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie eine Aussage hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit erlaubt. Dazu wurden zwischen 1999 und 2004 insgesamt 62 Patienten untersucht. Nach der Untersuchung wurden die Patienten über eine mittlere Zeitspanne von 127 Wochen nachbeobachtet. Zur Diagnosesicherung erfolgte in dieser Zeit bei 17 Patienten die Entnahme und histologische Aufarbeitung des residual vergrößerten Lymphknotens, bei fünf Patienten erfolgte eine MRT, bei 20 Patienten erfolgte eine CT und bei drei Patienten wurde eine FDG-PET-Untersuchung zur weiteren Diagnostik.

Im Hinblick auf die weitere rezidivfreie Überlebenszeit wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, welche mit Hilfe des Log-Rang-Tests auf Signifikanz geprüft wurden. Für die Kriterien Größe ( $LK < 2 \text{ cm}$  vs.  $\geq 2 \text{ cm}$ ), Form (Solbiati-Index  $< 2$  vs.  $\geq 2$ ) und Hiluszeichen (vorhanden vs. nicht vorhanden) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dauer des weiteren rezidivfreien Überlebens.

Bei Untersuchung der residual vergrößerten Lymphknoten mittels der Power-Doppler-Sonographie teilten wir zunächst die Befunde in zwei Gruppen ein: Flusssignale im Power-Mode vorhanden vs. keine Flusssignale im Power-Mode vorhanden. Bei der Analyse des weiteren rezidivfreien Überlebens fand sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Nachfolgend wurden die Flussmuster im Power-Mode näher charakterisiert und in Anlehnung an die Arbeiten von TSCHAMMLER in „eher“ maligne (subkapsuläre Gefäße, aberrante Gefäße, fokal fehlende Gefäße) und „eher“ benigne (kein Fluss, hilärer Fluss, verstärkter Fluss) Vaskularisationstypen eingeteilt. TSCHAMMLERS Arbeiten beschäftigten sich mit der Diagnostik von Lymphknotenvergrößerungen vor Diagnose und Therapie. Er konnte zeigen, dass mit Hilfe der Auswertung der intranodalen Angioarchitektur 88 % der untersuchten

Lymphknoten korrekt diagnostiziert werden können. Vergleichende Daten über sonographierte Lymphknoten nach Radio-/Chemotherapie liegen nicht vor. In unserer Studiengruppe zeigte sich in der Auswertung des weiteren rezidivfreien Überlebens ein hochsignifikantes Ergebnis ( $p=0,00185$ ). Studienteilnehmer, welche in ihrem residual vergrößerten Lymphknoten ein „eher“ malignes Flussmuster aufwiesen, hatten, im Vergleich zu Studienteilnehmern, deren Lymphknoten keine Gefäße, ein hiläres oder eine verstärkte Vaskularisation zeigten, ein 3,52-faches Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. In den einzelnen Subgruppen der Malignome prüften wir dieses Kriterium ebenso auf Signifikanz. Bei den 20 Patienten mit Hodgkin Lymphom zeigte sich – trotz der geringen Fallzahl – zwischen beiden Vaskularisationstypen ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das weitere rezidivfreie Überleben ( $p=0,0417$ ). Bei den indolenten ( $n=22$ ) und aggressiven Lymphomen ( $n=12$ ) sowie den lymphogen metastasierten Karzinomen ( $n=8$ ) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Unsere Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass die Analyse der Vaskularisation (in der PDS) in der Beurteilung residual vergrößerter LK bei Patienten mit malignem Lymphom einen hohen Stellenwert im Hinblick auf die Dignität der LK-Vergrößerung hat.



## Literaturverzeichnis

Adibelli ZH, Unal G, Gul E, Uslu F, Kocak U, Abali Y:

Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes: value of B-mode and color Doppler sonography.

Eur J Radiol 1998; 28 (3): 230-234

Ahuja A, Ying M, Evans R, King W, Metreweli C:

The application of ultrasound criteria for malignancy in differentiating tuberculous cervical adenitis from metastatic nasopharyngeal carcinoma.

Clin Radiol 1995; 50: 391-395

Ahuja A, Ying M, Yang WT, Evans R, King W, Metreweli C:

The use of sonography in differentiating cervical lymphomatous lymph nodes from cervical metastatic lymph nodes.

Clin Radiol, 1996; 51: 186-190

Ahuja A, Ying M, King W, Metreweli C:

A practical approach to ultrasound of cervical lymph nodes.

J Laryngol Otol 1997; 111: 245-256

Ahuja A, Ying M, Yuen HY, Metreweli C:

Pseudocystic appearance of non-Hodgkin's lymphomatous nodes: an infrequent finding with high-resolution transducers.

Clin Radiol 2001; 56: 111-115

Ahuja A, Ying M:

Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes.

Clin Radiol 2003; 58 (5): 359-366

Ahuja A, Ying M:

Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: Is power Doppler sonography routinely indicated?

Ultrasound Med Biol 2003; 29 (3): 353-359

Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS:

Non-Small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging.

Radiology 2003; 229(2): 526-533

Ariji Y, Kimura Y, Hayashi N, Onitsuka T, Yonetsu K, Hayashi K, Ariji E, Kobayashi T, Nakamura T:

Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer.

AJNR Am J Neuroradiol, 1998; 19: 303-307

Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S:

Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer.

Ann Surg Oncol 2003; 10: 622-627

Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Armillotta N, Pinto F:

Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography.

Eur Radiol 1997; 7: 1410-1415

Biersack HJ, Bender H, Ruhlmann J, Schomburg A, Grünwald F:

FDG-PET in clinical oncology: review and evaluation of results of a private clinical PET center.

Nucl Med Ann 1997; 1-29

Brepoels L, Stroobants S, Verhoef G:

PET and PET/CT for response evaluation in lymphoma: Current practice and developments

Leuk Lymphoma 2007; 48(2): 270-282

Brnic Z, Hebrang A:

Usefulness of Doppler waveform analysis in differential diagnosis of cervical lymphadenopathy.

Eur Radiol 2003; 13 (1): 175-180

Brockmann W-P, Maas R, Voigt H, Thoma G, Schweer S:

Veränderung peripherer Lymphknoten im Ultraschall.

Ultraschall 1985; 6: 164-169

Brown JM, Quedens-Case C, Alderman JL, Greener Y, Taylor KJ:

Contrast-enhanced sonography of tumor neovascularity in a rabbit model.

Ultrasound Med Biol 1998; 24: 495-501

Bruneton JN, Normand F, Balu-Maestro C, Kerboul P, Santini N, Thyss A, Schneider M:

Lymphomatous superficial lymph nodes: US detection.

Radiology 1987; 165: 233-235

Bude RO, Rubin JM:

Power Doppler sonography.

Radiology 1996; 200(1): 21-23

Burns PN, Powers JE, Hope Simpson D, Brezina A, Kolin A, Chin CT, Uhrendorf V, Fritzsche T:

Harmonic power mode Doppler using microbubble contrast agents. An improved method for small vessel flow imaging.

JEMU 1994; 16: 132-142

Canellos GP:

Residual mass in lymphoma may not be residual disease.

J Clin Oncol 1988 Jun; 6(6): 931-933

Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M:

(18)F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of false positive findings.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32(7): 749-756

Choi MY, Lee JW, Jang KJ:

Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy: value of Doppler spectral waveform analysis.

AJR Am J Roentgenol 1995; 165(4): 981-984

Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ:

Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastasis.

Radiology 1998;207:123-130

Delorme S:

Sonographie vergrößerter zervikaler LK.

Bildgebung 1993; 60: 267-272

Delorme S, Peschke P, Zuna I, van Kaick G:

Darstellbarkeit kleinster Tumorgefäße mit Hilfe der Farbdopplersonographie im Experiment.

Radiologe 2001; 41: 168-172

Devizzi L, Maffioli L, Bonfante V, Viviani S, Balzarini L, Gasparini M, Valagussa P, Bombardieri E, Santoro A, Bonadonna G:

Comparison of gallium scan, computed tomography, and magnetic resonance in patients with mediastinal Hodgkin's disease.

Ann Oncol 1997; 8 (Suppl 1): 53-56

Dewes W, Gritzmann N, Hirschner A, Koischwitz D:

Die hochauflösende Small-parts-Sonographie (7,5 MHz) der Kopf-Hals-Region.

Radiologe 1996; 36: 12-21

Donnelly EF, Geng L, Wojcicki WE, Fleischer AC, Hallahan DE:

Quantified power Doppler US of tumor blood flow correlates with microscopic quantification of tumor blood vessels.

Radiology 2001; 219: 166-170

Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E, Chiarotti F, Puopolo M, Orsi E, Pignoloni P, De Gregoris C, Mandelli F:

The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis.

Cancer 1999; 85: 2485-2490

Dugdale PE, Miles KA, Bunce I, Kelley BB, Leggett DA:

CT measurement of perfusion and permeability within lymphoma masses and its ability to assess grade, activity, and chemotherapeutic response.

J Comput Assist Tomogr. 1999 Jul-Aug; 23(4): 540-547

Edwards CL, Hayes RL:

Tumor scanning with Ga 67-Citrat.

J Nucl Med 1969; 10: 103-105

Eichhorn T, Schröder HG, Glanz H, Schwerek WB:

Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation und Sonographie bei der Diagnose von Halslymphknotenmetastasen.

Laryngorhinootol 1987; 66: 266-274

Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V, Farahmand M, Calay OO:

Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes.

Eur Radiol 2005; 15 (6): 1215-1223

Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Gralow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB:

<sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer.

J Clin Oncol 2001; 19: 3516-3523

Fleischer AC, Wojcicki WE, Donnelly EF, Pickens DR, Thirsk G, Thurman GB, Hellerqvist CG:

Quantified color Doppler sonography of tumor vascularity and flow in an animal model.

J Ultrasound Med 1999; 18: 547-551

Fleischer AC, Donnelly EF, Grippo RJ, Black AS, Hallahan DE:

Quantification of tumor vascularity with contrastenhanced sonography: correlation with magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose autoradiography in an implanted tumor. J Ultrasound Med 2004; 23: 37-41

Folkman J:

Tumor angiogenesis: therapeutic implications.

N Engl J Med 1971; 285: 1182-1186

Folkman, J:

What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?

J Natl Cancer Inst 1990; 82: 4-6

Folkman, J:

Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease.

Nature Med 1995; 1: 27-31

Foster FS, Burns PN, Simpson DH, Wilson SR, Christopher DA, Goertz DE:

Ultrasound for the visualization and quantification of tumor microcirculation.

Cancer Metastasis Rev 2000; 19: 131-138

Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, Beyer T, Jentzen W, Müller SP, Görges R, Nowrousian MR, Bockisch A, Debatin JF:  
FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma  
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:325-329

Friedberg JW, Chengazi V:  
PET scans in the staging of lymphoma: current status.  
Oncologist 2003; 8: 438-47.

Front D, Israel O:  
The Role of ga-67 scintigraphy in Evaluating the Results of Therapy of Lymphoma Patients.  
Semin Nucl Med 1995; 25 (1): 60-71

Gasparini MD, Balzarini L, Castellani MR, et al.  
Current role of gallium scan and magnetic resonance imaging in the management of mediastinal Hodgkin lymphoma.  
Cancer 1993; 72: 577-582

Haerten R:  
Die Rolle der Sonographie in der bildgebenden Diagnostik.  
Electromedica 1994; 62: 42-50

Heits F, Wiedemann GJ, Jelkmann W:  
Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) stimuliert die Angiogenese im Guten wie im Bösen.  
Dtsch Med Wschr 1998; 123: 259-265

Hong SP, Hahn JS, Lee JD, Bae SW, Youn MJ:  
18F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and 67Ga scan.  
Yonsei Med J 2003; 44: 779-786.

Horwich A, Paluchowska B, Norman A, Huddart R, Nicholls J, Fisher C, Husband J, Dearnaley DP:

Residual mass following chemotherapy of seminoma.

Ann Oncol. 1997 Jan; 8(1):37-40

Hosoki T, Mitomo M, Chor S, Miyahara N, Ohtani M, Morimoto K. Visualization of tumor vessels in hepatocellular carcinoma: power Doppler compared with color Doppler and angiography. Acta Radiol 1997; 38: 422-427

Hosten N, Puls R, Lemke AJ, Steger W, Zendel W, Zwicker C, Felix R:

Contrast-enhanced power Doppler sonography: improved detection of characteristic flow patterns in focal liver lesions.

J Clin Ultrasound 1999; 27:107-115

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G:

Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging.

Blood 1999; 94: 429-433

Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G:

Evaluation of therapy for lymphoma.

Semin Nucl Med 2005; 35: 186-196

Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W:

Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125: 1322-1328

Kim AY, Choi BI, Kim TK, Han JK, Yun EJ, Lee KY, Han MC:

Hepatocellular carcinoma: power Doppler US with a contrast agent - preliminary results.

Radiology 1998; 209: 135-140



Klose KC, Günther RW:

CT-gesteuerte Punktionen. In: Günther RW, Theelen M (Hrsg)

Interventionelle Radiologie. (1988) Thieme. Stuttgart, S. 459-484

Kok T, Jurgens PJ, van Minden SH, Bozon LAM:

Unterschiedliche Beurteilung der Stadieneinteilung des Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) mit Computertomographie und Lymphographie.

Aktuel Radiol 1993; 3: 238-241

Lin WC, Hung YC, Yeh LS, Kao CH, Yen RF, Shen YY:

Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings.

Gynecol Oncol 2003; 89: 73-76

Mende U, Eckert W, Wannenmacher M, Haas R, Zöller J:

Vaskularisationsverhalten und Grauwerthistogramm.

Ultraschall Med 1995; 16: S6

Mende U, Zöller J, Dietz A, Wannenmacher M, Born IA, Maier H:

Die Sonographie im Primärstaging von Kopf-Hals-Tumoren.

Radiologe 1996; 36: 207-216

Mende U, Zierhut D, Ewerbeck V, Haas R, Völcker HE, Zöller J:

Sonographische Kriterien für Staging und Verlaufskontrolle bei malignen Lymphomen.

Radiologe 1997; 37: 19-26

Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisy MN:

18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma - comparison with CT.

Leuk Lymphoma 2000; 39: 543-553

Moritz JD, Ludwig A, Oestmann JW:

Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors.

AJR Am J Roentgenol 2000; 174 (5): 1279-1284

Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G:

Diagnostic Accuracy of Ultrasound and Computed Tomography in the Staging of Hodgkin's-Disease – Verification by Laparotomy in 100 cases.

Cancer 1995; 76: 1460-1466

Nardi P, Biagi P, Poggini M, Bocchini S:

Abdominal lymph nodes: the echographic evaluation criteria

Radiol Med. 1990 Apr; 79(4): 349-353

Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G:

Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.

Br J Haematol 2001; 115: 793-800

Neumann CH, Peterson IM:

Abdominal nodal size as an indicator for involvement by Hodgkin's disease in computed tomography.

Zentralbl Radiol 1984; 128: 165

Nyman RS, Rehn SM, Glimelius BL, Hagberg HE, Hemmingsson AL, Sundstrom CJ:

Residual mediastinal masses in Hodgkin disease: prediction of size with MR imaging.

Radiology 1989; 170: 435-440

Peters PE, Beyer K:

Querdurchmesser normaler LK in verschiedenen anatomischen Regionen und ihre Bedeutung für die computertomographische Diagnostik.

Radiology 1985; 25: 193-198

Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJ:

Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography: N Engl J Med 2000; 343: 254–61.

Raffaelli C, Bruneton JN, Padovani B, Belaidi M, Chanalet:

Normal cervical and inguinal lymph nodes: color Doppler evaluation. J Ultrasound Med 1996; 15 (Suppl): 83

Rahmouni A, Tempany C, Jones R, Mann R, Yang A, Zerhouni E:

Lymphoma: monitoring tumor size and signal intensity with MR imaging. Radiology 1993; 188: 445-551

Rahmouni A, Luciani A, Itti E:

MRI and PET in monitoring response in lymphoma. Cancer Imaging. 2005 Nov 23; 5 Spec No A: S106-112

Rankin S C, Cook G JR:

Lymphoma: monitoring response to therapy. Imaging 1999; 11: 269-281

Reske SN, Kotzerke J:

FDG-PET for clinical use. Results of the 3<sup>rd</sup> German Interdisciplinary Consensus Conference “Onko-PET III”, 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1707-1723

Reske SN:

PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Jun; 30 Suppl 1: S89-96.

Rickert D, Jecker P, Metzler V, Lehmann T, Ernst E, Westhofen M:  
Color-coded duplex sonography of the cervical lymph nodes: improved differential  
diagnostic assessment after administration of the signal enhancer SH U 508A  
(Levovist).  
Eur Arch Otorhinolaryngol 2000; 257 (8): 453-548.

Rodriguez-Catarino M, Jerkeman M, Ahlstrom H, Glimelius B, Hagberg H:  
Residual mass in aggressive lymphoma – does size, measured by computed  
tomography, influence clinical outcome?  
Acta Oncol 2000; 39:485-489

Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi A, Stramare R, Ferro F, Borsato S, Fiocco U, Adami  
F, Rossi CR:  
Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography  
with a second-generation contrast agent.  
J Ultrasound Med 2004; 23: 829-836

Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS:  
Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color  
Doppler US.  
Radiology 1994 Mar; 190(3): 853-856

Sato N, Kawabe R, Fujita K, Omura S:  
Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy with intranodal color Doppler flow  
signals in patients with oral squamous cell carcinoma.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998; 86: 482-488

Schäfer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KDM, von Schulthess GK,  
Goerres GW:  
Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: Coregistered FDG PET and CT at  
staging and restaging: Do we need contrast-enhanced CT?  
Radiology. 2004; 232: 823-829.

Schulte-Altendorneburg G, Demharter J, Linne R, Droste DW, Bohndorf K, Bucklein W:  
Does ultrasound contrast agent improve the diagnostic value of colour and power  
Doppler sonography in superficial lymph node enlargement?  
Eur J Radiol 2003; 48 (3): 252-257

Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E:  
Ultrasonography of the neck.  
Radiol Clin North Am 1992; 30: 941-954

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P,  
Vanuytsel L, Bormans G, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G:  
Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18  
fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's  
lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods?  
J Clin Oncol 2001; 19: 414-419

Steinkamp HJ, Heim T, Zwicker C, Mathe F, Felix R:  
Möglichkeiten der bildgebenden Differentialdiagnostik der Halslymphome.  
Aktuel Radiol 1993; 3: 226-237

Steinkamp HJ, Rausch M, Mäurer J, Hosten N, Schedel H, Langer R, Felix R:  
Farbkodierte Duplexsonographie in der Differentialdiagnose zervikaler LK-  
Vergrößerungen.  
Fortschr Röntgenstr 1994; 161: 226-232

Steinkamp HJ, Mueffelman M, Böck JC, Thiel T, Kenzel P, Felix R:  
Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour  
Doppler ultrasound.  
Br J Radiol, 1998; 71: 828-833

Steinkamp HJ, Teichgraber UK, Mueffelman M, Hosten N, Kenzel P, Felix R:  
Differential diagnosis of lymph node lesions. A semiquantitative approach with  
power Doppler sonography.  
Invest Radiol, 1999; 34: 509-515

Strickland B:

The value of arteriography in the diagnosis of bone tumours.

Brit J Radiol 1959; 32: 705-713

Surbone A, Longo DL, DeVita VT Jr, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, Solomon D, Hubbard SM, Young RC:

Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management.

J Clin Oncol. 1988 Dec;n6(12): 1832-1837

Tschammler A, Gunzer U, Reinhart E, Höhmann D, Feller AC, Müller W, Lackner K:

Dignitätsbeurteilung vergrößerter LK durch qualitative und semiquantitative Auswertung der LK-Perfusion mit der farbkodierten Duplexsonographie.

Fortschr Roentgenstr 1991; 154: 414-418

Tschammler A, Knitter J, Wittenberg G, Krahe T, Hahn D:

Quantifizierung der Lymphknotenperfusion mittels farbkodierter Duplexsonographie.

Fortschr Röntgenstr 1995; 163: 203-209

Tschammler A, Wirkner H, Ott G, Hahn D:

Vascular pattern in reactive and malignant lymphadenopathy.

Eur Radiol 1996; 6: 473-480

Tschammler A, Hahn D:

Multivariate analysis of the adjustment of the colour duplex unit for the differential diagnosis of lymph node alterations. Eur Radiol 1998;9:1445-1450

Tschammler A, Ott G, Schang T, Seelbach-Göbel B, Schwager K, Hahn D:

Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease – color Doppler US assessment of the intranodal angioarchitecture.

Radiology 1998; 208: 117-123

Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters P E:

Differentiation of Benign from Malignant Superficial Lymphadenopathy: The Role of High-Resolution Ultrasound.

Radiology 1992; 183: 215-220

Vassallo P, Edel G, Roos N, Naquip A, Peters PE:

In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation.

Invest Radiol 1993; 28: 698-705

Westcott JL:

Percutaneous transthoracic needle biopsy.

Radiology (1988) 169: 593-601

Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Mubashar M, Peters AM, Dina R, Fuchsel F, McIndoe GA, deSouza NM:

Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography.

AJR Am J Roentgenol 2001; 177: 343-348

Wu CH, Shih JC, Chang YL, Lee SY, Hsieh FJ:

Two-dimensional and three-dimensional power Doppler sonographic classification of vascular patterns in cervical lymphadenopathies.

J Ultrasound Med 1998; 17: 459-464

Yang WTT, Metreweli C, Lam PKW, Chang L:

Benign and malignant breast masses and axillary nodes: evaluation with echo-enhanced color power Doppler US.

Radiology 2001; 220: 795-802

Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C:

Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population.

J Ultrasound Med 1996; 15: 431-436.

Ying M, Ahuja AT, Evans R, King W, Metreweli C:  
Cervical lymphadenopathy: sonographic differentiation between tuberculous nodes and nodal metastases from non-head and neck carcinomas.  
J Clin Ultrasound 1998; 26: 383-389

Ying M, Ahuja A, Brook F:  
Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy.  
Ultrasound Med Biol 2004; 30 (4): 441-447

Ziegler A, Lange S, Bender R:  
Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode.  
Dtsch med Wochenschr 2002; 127: 14-16

Ziegler A, Lange S, Bender R:  
Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression.  
Dtsch med Wochenschr 2004; 129: T1-T3

Ziegler A, Lange S, Bender R:  
Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test.  
Dtsch med Wochenschr 2004; 129: T4-T6

Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V, Alinari L, Farsad M, Musuraca G, Gabriele A, Marchi E, Nanni C, Canini R, Monetti N, Baccarani M.  
Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients.  
Br J Cancer 2004; 91: 850-854



## 8 Anhang

### 8.1 Lebenslauf

#### **Persönliche Daten:**

Name:	Thomas Mai
Geburtsdatum:	26.07.1980
Geburtsort:	34613 Schwalmstadt-Ziegenhain
Familienstand:	Verheiratet, ein Kind
Nationalität:	Deutsch

#### **Schulbildung:**

08.1987 – 06.1991	Grundschule Lauterbach
08.1991 – 06.2000	Alexander-von-Humboldt Schule Lauterbach
	Abschluss Abitur

#### **Studium:**

10.2000 – 12.2006	Studium der Humanmedizin Philipps-Universität Marburg
09.2002	Ärztliche Vorprüfung
08.2003	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09.2005	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10.2005 – 09.2006	Praktisches Jahr im Klinikum Fulda 1. Tertial: Innere Medizin (Tumorklinik) 2. Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe 3. Tertial: Chirurgie
12.2006	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

#### **Beruf:**

05.2007 – 08.2007	Assistenzarzt, Klinikum Fulda, Klinik für Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen (Chefarzt: Prof. Dr. D. Jaspersen)
seit 12.2007	Assistenzarzt, Eichhof Krankenhaus Lauterbach, Abteilung für Gastroenterologie (Chefarzt: Dr. J. Roth)

## **8.2 Akademische Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

in Marburg: Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Cetin, Christiansen, Eilers, Feuser, Geus, Gerdes, Görg C, Görg K, Gotzen, Griss, Happle, Hofmann, Jungclas, Kleine, Klenk, Klose, Koolman, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Lippert, Mandrek, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Oertel, Remschmidt, Renz, Richter, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneyer, Seitz, Studer, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Vohland, Werner, Westermann, Wulf.

in Fulda: Arps, Jaspersen, Günther, Hellinger, Höffkes, Hofmann, Manke, Spätling, Weißer, Wörsdörfer.

### **8.3 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. C. Görg für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern des Archivs und des Fotolabors des Klinikums der Philipps-Universität Marburg für die Beschaffung von Akten und die Anfertigung exzellenter Scans von Ultraschallbildern.

Besonders danke ich Herrn Dipl. Psych. André Scherag, Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie, für die freundliche und ausdauernde biometrische Beratung.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Schwägerin Britta Mai sowie meiner Frau Stefanie Mai für das Korrekturlesen bedanken. Letzterer danke ich außerdem für ihr Verständnis für mich während der Zeit des Schreibens.

Bedanken möchte ich mich schließlich noch bei meinen Eltern für ihre stetigen ermutigenden Worte während der Promotion sowie für ihre Unterstützung für die Zeit des Studiums.

## 8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**“Power-Doppler-Sonographie in der Beurteilung von residualen LK-Vergrößerungen nach Therapie bei Patienten mit malignen Lymphomen und soliden Tumoren“**

in der Klinik für Hämato-/Onkologie unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. C. Görg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem anderen in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Thomas Mai